

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923-1924 — N° 26

QUELQUES ÉTUDES CLINIQUES

SUR LA

MÉDICATION ARSENICALE
ORGANIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René CULTY

né à ARLES (Bouches-du-Rhône), le 1^{er} Janvier 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1923

QUELQUES ÉTUDES CLINIQUES
SUR LA MÉDICATION ARSENICALE
ORGANIQUE

FAÇULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923 - 1924 — N° 26

QUELQUES ÉTUDES CLINIQUES

SUR LA

MEDICATION ARSENICALE ORGANIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René CULTY

né à ARLES (Bouches-du-Rhône), le 1^{er} Janvier 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire..... MM. H. HUGOUNENQ.
Doyen J. LEPINE.
Assesseur ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD. ROQUE.
Cliniques chirurgicales.....	TIXIER. BERARD. COMMANDEUR. ROLLET. NICOLAS. LEPINE (J.) WEILL. POLLOSSON (A.). LANNOIS. ROCHET. NOVE-JOSSERAND CLUZET. HUGOUNENQ. MOREL. BRETIN. GUIART. LATARJET. POLICARD. DOYON. COLLET. MOURIQUAND. PAVIOT. VILLARD. ARLOING (F.). Etienne MARTIN. COURMONT (P.). PIC. X.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	
Clinique neurologique et psychiatrique.....	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies des femmes.....	
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	
Clinique des maladies des voies urinaires.....	
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	
Chimie biologique et médicale.....	
Chimie organique et Toxicologie.....	
Matière médicale et Botanique.....	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	
Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne.....	
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	
Anatomie pathologique.....	
Chirurgie opératoire.....	
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	
Médecine légale.....	
Hygiène	
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	
Pharmacologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM. NOGIER.	MM. COTTE.	MM. CORDIER (V.).	MM. MAZEL.
GARIN.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
SAVY.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
FROMENT.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
PIERY.	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. PIC, président; NICOLAS, assesseur;

FROMENT et ROUBIER, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE
MES GRANDS PARENTS

MONSIEUR U. CULTY

MONSIEUR C. HAMANT

Contrôleur général de l'Armée
Docteur en Médecine

MON ONCLE

MONSIEUR CH. CULTY

MON COUSIN

MONSIEUR CH. ROCHEGUDE

Tué en août 1914

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de bien vive gratitude et de profonde reconnaissance.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MES ONCLES ET TANTES

MADAME CH. CULTY

MONSIEUR HENRY HAMANT

Docteur en Médecine

MONSIEUR TH. CULTY

MONSIEUR Y. HAMANT

Breveté à l'Etat major général de l'Armée

Docteur en Droit

MADAME ROCHEGUDE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PIC

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous tenons à le remercier ici du très
grand honneur qu'il nous fait d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de la Clinique de Dermatologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a toujours accueilli dans son
service avec une bienveillance et une
amabilité dont nous tenons à le remer-
cier; nous sommes heureux de pouvoir
lui témoigner notre très grande recon-
naissance et notre respectueuse admi-
ration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

A MES MAÎTRES

DES FACULTÉS DE BORDEAUX ET LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de notre vie d'étudiant, qu'il nous soit permis de jeter un regard en arrière. Et nous voyons tout d'abord nos anciens maîtres de la Faculté de Bordeaux. Eux qui, les premiers, nous ont initié à l'étude des sciences médicales, nous tenons à les assurer de notre respect et de notre reconnaissance.

Plus près de nous, voici nos maîtres de l'Ecole de Lyon devant qui nous allons paraître une dernière fois. Qu'il nous soit permis de les remercier ici de leurs enseignements précieux et renommés.

Nous tenons tout particulièrement ici à remercier M. le Professeur PIC qui, par sa haute compétence, a bien voulu nous guider et nous conseiller dans l'élaboration de ce travail.

Nous ne voulons pas oublier non plus M. le Professeur NICOLAS, MM. les Docteurs BÉRIEL, DEVIC, ROUBIER, MOUTOT et JUNQUET qui ont bien voulu nous guider de leur expérience dans les expérimentations entreprises dans leurs services qu'ils nous ont ouverts avec tant de bienveillance.

Enfin il est deux noms que nous tenons à joindre encore à la liste de nos conseillers: ce sont ceux de MM. les Docteurs MIRC et BRISSAUD, d'Agen, auprès de qui nous avons toujours trouvé le meilleur accueil et le plus précieux appui pour nous aider dans nos modestes recherches; qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de nos plus vifs remerciements.

QUELQUES ÉTUDES CLINIQUES SUR LA MÉDICATION ARSENICALE ORGANIQUE

INTRODUCTION

L'Arsenic, dont on n'utilisait autrefois dans la thérapeutique que les composés minéraux, a vu son champ d'action singulièrement agrandi depuis que l'on emploie ses composés organiques.

Ceux-ci qui contiennent l'arsenic à l'état latent et sous une forme non décelable par les réactifs, sont beaucoup moins toxiques que les premiers et peuvent de ce fait être administrés à des doses dix fois plus fortes.

C'est en 1760 que Cadet, distillant un mélange d'acétate de potasse et d'acide arsénieux, obtint un liquide huileux doué d'une odeur d'ail repoussante; on appela cette liqueur : « Liqueur Arsenicale de Cadet ». Dès ce jour les composés organiques de l'arsenic étaient trouvés. De la liqueur de Cadet, on tira l'oxyde de cacodyle et l'acide arsénique diméthylé ou acide cacodylique.

Les indications de la médication arsenicale sont nombreuses.

Tout d'abord l'arsenic a été vivement préconisé dans les cas où l'on a besoin d'une action tonifiante et reconstituante. Mais, à ce sujet, il existe une discordance frappante entre l'expérimentation et l'empirisme thérapeutique. En effet, au laboratoire, l'arsenic est considéré comme un destructeur des éléments figurés du sang si on l'a administré à forte dose, comme complètement inactif sur ces mêmes globules sanguins si on a utilisé des doses faibles, alors que, en clinique, on note de réels succès thérapeutiques.

En plus de son action dans les maladies consomptives et en dehors de son utilisation sous la forme d'arsénobenzol, la médication arsenicale a été préconisée de plus en plus à hautes doses dans d'autres affections dont nous entreprendrons l'étude ultérieurement; nous faisons allusion au psoriasis et à la sclérose en plaques dont nous nous sommes particulièrement occupés.

Les arsenicaux organiques employés jusqu'à ce jour étaient principalement les deux composés suivants : le cacodylate de soude et l'arrhéнал ou monométhylarsinate de soude.

De notre côté, nous avons conduit nos expériences avec un corps dont la composition chimique est un peu différente, nous voulons parler de l'acide propénylarsinique, spécialisé sous le nom d'arsylène, et dont les qualités présentées « in vitro » ont tenté notre curiosité dans le but de constater si les résultats cliniques correspondraient aux espoirs fondés sur les résultats de laboratoire.

Il nous a paru intéressant d'utiliser ce nouveau composé arsenical, qui s'est révélé d'après les expériences de laboratoire entreprises avec lui, avoir une action destructive plus efficace et plus rapide sur les trypanosomes que les autres composés organiques d'arsenic et d'autre part une toxicité plus faible que l'acide arsénieux.

Cette faible toxicité serait due, d'après le Professeur Mayor, à ce que « *le corps composé ne met point en liberté tout le toxique qu'il contient* » ; cette affirmation a d'ailleurs trouvé sa confirmation dans les recherches de Pagel et Heffter qui, ayant recherché l'élimination de l'arsenic après une injection de cacodylate de soude, ont trouvé que la plus grande partie de l'arsenic était éliminée sous forme de sels de l'acide cacodylique et qu'une petite partie seulement subissait la transformation en arsenite et en arseniate.

D'autre part, un des gros inconvénients de la médication cacodylique, quand elle est de longue durée et que par ce fait les malades redoutent les piquûres et préfèrent un traitement par voie digestive, est de donner à l'haleine une odeur alliagée.

Or, dans la formule utilisée par nous, un radical alcoolique, présent dans les cacodylates et formant l'oxyde de cacodyle à odeur alliagée, a été remplacé par un radical allylique ou propénylique qui ne présente pas l'inconvénient de l'haleine à odeur d'ail qui incommode parfois beaucoup les malades.

Nous rendrons compte tout d'abord dans notre travail des recherches de laboratoire, puis nous envisagerons quelques-unes des affections susceptibles

d'être améliorées par le traitement arsenical, enfin dans une dernière partie, nous donnerons le compte rendu des observations que nous avons pu recueillir.

Mais étant donné les multiples indications de la médication arsenicale, une étude et une expérimentation complètes de tous les cas justiciables de ce traitement, nous aurait inévitablement débordé.

Nous avons mieux aimé nous en tenir à trois grandes classes d'affections dans lesquelles nous avons pu observer des résultats intéressants, et, sans vouloir généraliser, nous estimons cependant que l'on doit obtenir dans d'autres affections pour lesquelles les hautes doses d'arsenic ont été préconisées, des améliorations ou même des guérisons facilitées par la faible toxicité et l'efficacité d'action du produit que nous avons utilisé.

Etant donné le cadre assez restreint que nous nous sommes réservé, nous espérons que notre modeste ouvrage y aura gagné en précision.

Première Partie

ÉTUDE THÉORIQUE

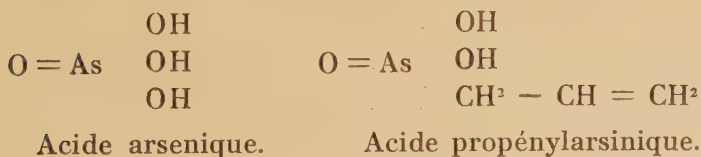
CHAPITRE PREMIER

Etude physico-chimique.

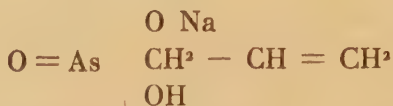
Le propénylarsinate monosodique se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore, de saveur salée, soluble dans l'eau; sa solubilité dans la glycérine est assez grande, mais elle est très faible dans l'alcool.

Sa solution aqueuse est de réaction neutre et ne subit aucune modification jusqu'à la température de 120 degrés.

Cliniquement, ce corps peut être considéré comme un dérivé de l'acide arsenique par remplacement d'un oxydrile par le radical non saturé: $C^3 H^5$ (propényl);



C'est à partir de l'acide propénylarsénique que s'obtient alors le *propénylarsinate monosodique*, dont la formule est la suivante :



Ce corps est donc un homologue supérieur du méthylarsinate de soude (arrhénal). Il contient 40 p. 100 d'arsenic

Avant de terminer l'exposé de ces propriétés chimiques, nous tenons à retenir l'attention sur un fait que nous avons déjà signalé dans notre introduction : l'absence d'un second radical alcoolique qui, présent dans les cacodylates, contribue à la formation de l'oxyde de cacodyle qui donne l'odeur alliée de l'haleine.

D'ores et déjà, on peut *a priori* supposer que cette médication pourra être ordonnée sans inconvénient par voie buccale, par exemple sous forme de propénylarsinate monocalcique, dont la formule est superposable à celle du propénylarsinate monosodique.

L'expérience clinique nous a montré le bien-fondé de cette supposition.

CHAPITRE II

Etude physiologique et pharmacodynamique.

Les études expérimentales sur l'arsenic sont en nombre assez restreint, surtout si on considère la grande quantité d'observations cliniques faites sur cette médication.

Il est vrai de dire que les résultats obtenus au laboratoire ne concordent nullement avec l'expérience clinique et seraient loin d'encourager dans la voie de la médication arsenicale, si les cliniciens n'avaient derrière eux tout un passé d'expériences au lit du malade, qui vient infirmer les conclusions des pharmacodynames.

Néanmoins, l'étude expérimentale d'un corps s'impose avant son admission dans la pratique thérapeutique et, de ses propriétés sur l'animal, on peut, par comparaison avec d'autres corps de même nature, inférer son efficacité thérapeutique.

Nous allons, dans ce chapitre, résumer ces expérimentations entreprises à la clinique médicale de Genève, sous la direction du Prof. Roch.

A) Toxicologie.

Des expériences conduites concurremment sur des animaux avec l'acide arsénieux et l'arsylène ont permis à Katzenelbogen, assistant du Prof. Roch, de déterminer la limite des doses tolérées et des doses toxiques comparativement pour ces deux médicaments. D'autre part Ritz, reproduisant ces expériences et recherchant le degré de toxicité de l'*acide arsénieux*, du *cacodylate de soude*, du *méthylarsinate monosodique* et de l'*allylarsinate* a résumé dans le tableau que nous reproduisons ci-dessous les limites de tolérance de ces différents corps.

	Acide arsénieux As 75 % (1)		Cacodylate de soude As 50 % (1)		Méthylarsinate monosodique As 30 % (1)		Allylarsinate monosodique As 40 %	
	Dos. tox.	Dos. tol.	Dos. tox.	Dos. tol.	Dos. tox.	Dos. tol.	Dos. tox.	Dos. tol.
Souris	0,0125	0,01	1,5	1,0	2,0	1,5	0,66	0,5
Rat	0,015	0,01	0,7	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4
Lapins	0,01	0,0075	0,02	0,16	0,2	0,15	0,075	0,06

(1) Le pourcentage des préparations en As est sujet à quelques variations suivant leur teneur en eau de cristallisation.

De ces expérimentations nous pouvons conclure que, pour le lapin par exemple, le propénylarsinate de soude est sept fois et demi moins toxique que l'acide arsénieux.

Ceci est d'ailleurs en concordance avec l'opinion du Professeur Mayor, citée plus haut, qui veut qu'un corps composé ne met point en liberté tout le toxique qu'il contient.

Ces recherches expérimentales ont montré les différences d'action du produit dans les différentes modalités d'intoxication que nous résumons ci-dessous :

PREMIER GROUPE D'EXPÉRIENCES

Intoxication aiguë par Doses massives

Mort rapide de 42 heures à 4 jours. Baisse du nombre des globules rouges, hémoglobine en quantité constante d'où légère augmentation de la valeur globulaire.

Augmentation des neutrophiles aux dépens des lymphocytes.

DEUXIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES

Administration prolongée de Doses élevées

Légère diminution des globules rouges dans les dix premiers jours, du dixième au vingtième jour augmentation notable, au delà retour au chiffre initial. Hémoglobine en quantité égale. Lymphocytes augmentés aux dépens des neutrophiles.

TROISIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES .

Administration répétée de Doses faibles

Les globules rouges ont augmenté progressivement pour redescendre dès la fin du traitement. Hémoglobine augmentée. Formule leucocytaire pas sensiblement modifiée.

B) **Action sur la résistance globulaire.**

En dehors de ces constatations sur le nombre des éléments figurés du sang, il est intéressant de rechercher l'action des arsenicaux sur la résistance globulaire. En effet nombre de médicaments injectés dans le torrent sanguin, surtout s'ils sont administrés à dose trop élevée ou trop fréquemment renouvelée, produisent des variations dans la résistance des globules rouges, variations qui seraient dues à une action inhibitrice sur la moelle osseuse avec ou sans destruction des hématies suivant la dose.

De nombreux expérimentateurs ont essayé de voir comment se comportent les globules après injection dans le sang de produits arsenicaux ; la question a été d'ailleurs reprise dernièrement et des travaux récents se sont occupés des modifications de la résistance globulaire sous l'influence des arsénobenzols : les résultats sont très contradictoires. Les uns, en effet, avec

Lévy-Bing, Durceux et Dogny, constatent que la résistance globulaire est diminuée, tandis que les autres, avec Weil et Guénot, trouvent une notable augmentation, qui se maintient durant une quinzaine de jours.

Bettmann, de son côté, recherche la résistance globulaire dans l'intoxication arsenicale chronique et de ses expériences, il conclut à une diminution.

Bloch fit les mêmes recherches dans l'intoxication arsenicale aiguë par l'arséniate de soude et constata également une moindre résistance globulaire. Se basant sur ces expériences, il rangea ce corps dans le cadre des sérums hémolytiques.

D'autre part, Katzenelbogen, à la Clinique médicale de Genève, reprit, avec l'arsylène, ces expériences de résistances globulaires. Les chiffres de résistance maxima et minima qu'il obtint montrent des différences si minimes que nous pouvons conclure avec lui à l'absence presque complète de réaction sur la résistance globulaire. De plus, *in vitro*, par addition d'arsylène à un mélange de sang et de sérum physiologique, il n'obtint pas de laquage du sang après centrifugation.

Cette expérience *in vitro* venant corroborer les expérimentations de l'arsylène même à haute dose, sur le lapin, nous permet de conclure avec lui que l'arsylène n'est pas hémolysant et n'influence nullement la résistance des globules rouges.

C) Action sur les Trypanosomes.

1° IN VITRO

Laveran et Mesnil ont parlé de l'action trypanocide très nette de l'acide arsénieux in vitro ; or, il était du plus haut intérêt de constater, dans ce même sens, l'action des composés organiques arsénicaux renfermant, pour ainsi dire, à l'état latent, cet acide arsénieux.

Des solutions de même concentration ayant été préparées par addition à un mélange d'eau physiologique et de sérum frais de lapin renfermant des trypanosomes, de quantités égales d'acide arsénieux, de cacodylate, d'arrhénal, d'arsylène ont permis à Ritz de tirer de ses constatations les conclusions suivantes .

L'action de l'acide arsénieux, extrêmement puissante, amène en moins de cinq minutes une immobilisation complète des trypanosomes, alors même que l'on fait usage de solutions très peu concentrées : 1 pour 2.500 par exemple.

Quant aux composés arsénicaux organiques, leur action n'a d'efficacité qu'à une concentration beaucoup plus grande et loin de présenter entre eux la même valeur trypanocide, ils ont des différences d'autant plus tranchées que l'on examine leur action à un temps plus reculé du début de l'expérience.

**Action des Alcoylarsinates et de l'acide arsénieux
sur les trypanosomes in vivo**

Solutions	5 minutes	30 minutes	90 minutes
I. Cadodylate de soude			
1 : 20	nombreux immobiles	immobiles	
1 : 80	très mobiles	très mobiles	très mobiles
1 : 160	»	»	»
témoin	»	»	»
II. Méthylarsinate monosodique (Arrhénal)			
1 : 20	presque tous mobiles	mobilité réduite	mobilité réduite
1 : 80	»	»	»
témoin	»	»	»
III. Allylarsinate monosodique (Arsylène)			
1 : 20	immobiles	immobiles	immobiles
1 : 80	très mobiles	la plupart peu mobiles	immobiles déformés
1 : 160	»	presque tous très mobiles	très peu mobiles beaucoup de déformés
1 : 320	»	quelques déformés très mobiles	la plupart très peu mobiles beaucoup de déformés
témoin	»	très mobiles	très mobiles
IV. Acide arsénieux			
1 : 2.500	immobiles	immobiles	
1 : 5.000	très peu mobiles	immobiles déformés	
1 : 40.000	mobilité réduite	mobilité réduite	la plupart immobiles
témoin	très mobiles	très mobiles	très mobiles

En jetant un coup d'œil sur le tableau ci-dessus, emprunté en partie à Ritz, nous tenons à attirer l'attention sur le fait que l'action trypanocide de l'arsylène ne se manifeste avec toute son intensité qu'au bout d'un certain temps.

Devons-nous, avec cet auteur, penser que la raison de cette lenteur d'action est due à la transformation du produit arsenical pentavalent inactif, en produit actif trivalent, et cela sous l'influence des trypanosomes attaquant eux-mêmes le produit décomposable qui les tuera ?

Pour notre part, nous sommes tout disposé à accepter la première partie de cette explication, mais nous réservons notre opinion sur l'agent transformateur qui peut faire partie du sérum sanguin, hypothèse qui nous semble plus vraisemblable, car elle nous permet d'expliquer l'action des arsenicaux organiques indépendamment de la présence dans le sang d'éléments anormaux.

Pour nous, dans les expériences précédentes, les trypanosomes, loin d'être les facteurs créateurs de la réaction, ne sont que les témoins de la mise en liberté de l'acide arsénieux qui les immobilise et les tue. Leur mort, provoquée par une transformation du produit inactif en produit actif, complètement indépendante de leur présence, n'est, en quelque sorte, que le baromètre de la présence et du dégagement d'acide arsénieux.

Quoi qu'il en soit, si nous rangeons par ordre de valeur décroissante les arsenicaux dans leur action sur les trypanosomes in vitro, la première place revient à l'acide arsénieux ; loin derrière lui arrive l'allylarsinate de soude à action encore très efficace mais retardée, ensuite le cacodylate, et enfin le méthylarsinate à action très faible.

2° IN VIVO

L'action de l'arsenic sur les trypanosomiasés expérimentales des animaux de laboratoire est variable suivant les médications adoptées.

L'acide arsénieux, d'après Laveran et Mesnil, pour être efficace, demande à être employé à des doses voisines des doses toxiques ; mais par lui on n'obtient qu'une disparition passagère des trypanosomes dans le sang, et si on veut traiter les rechutes avec succès, on risque l'intoxication arsenicale. L'animal est voué à la mort, soit par suite de l'infection, soit par suite de la médication.

Les composés arsenicaux organiques (cacodylate et arrhénal) ne présentent pas ces mêmes inconvénients, mais leur faible action *in vitro* fait prévoir leur inefficacité *in vivo*.

Reste l'allylarsinate, dont le pouvoir trypanocide *in vitro* s'est montré intermédiaire entre la brutalité d'action de l'acide arsénieux et la faiblesse des autres composés organiques.

Les expérimentations conduites par Ritz se sont d'abord adressées à la souris : l'allylarsinate n'eut aucune action curative, elle se borna à retarder quelque peu le cours de l'affection.

Mais la trypanosomiasé de la souris étant d'une évolution particulièrement rapide, il était préférable pour juger plus facilement de l'action trypanocide des arsenicaux de s'adresser au rat, chez qui l'infection a une évolution plus lente. Les résultats furent là, en effet, plus intéressants. Alors que cacodylate et l'ar-

rhénal se montraient impuissants à enrayer la marche du Nagana, l'allylarsinate se révéla avoir les mêmes qualités que l'acide arsénieux, mais, comme ce dernier, dès la cessation du traitement, les trypanosomes reparaissaient dans le sang et il fallait recourir à de nouvelles injections pour éviter l'évolution fatale.

Contrairement à la souris et au rat, chez qui la trypanosomiase est une affection sanguine aiguë, le Nagana du lapin est une affection tissulaire avec poussées sanguines intermittentes. Chez ce dernier animal, l'infection se révèle cliniquement par des œdèmes des muqueuses (conjonctives, nez, organes génitaux), par la perte des poils dans certaines régions et l'apparition de croûtes et d'ulcères.

Le cacodylate, même à doses élevées, s'est montré inefficace. Par contre, l'allylarsinate, employé soit à titre prophylactique, soit à titre curatif, lors d'une infection avancée, s'est montré particulièrement efficace, si on administre des doses élevées et fréquentes. Les doses moyennes amendent les symptômes et retardent l'évolution fatale.

Les principales conclusions que nous tirons de ces expérimentations sont d'abord la *faible toxicité* pour l'organisme de l'allylarsinate, la *non accoutumance des parasites* (ce qui s'explique par les travaux d'Erich, qui ne put créer une race de trypanosomes résistant à l'acide arsénieux), et la *non accoutumance de l'organisme*, ce qui est en concordance parfaite avec l'opinion de Brouardel, qui ne put créer l'immunité contre l'acide arsénieux.

En résumé, de ces différentes expériences de laboratoire, nous pouvons conclure que, inférieur à l'acide arsénieux au point de vue rapidité d'action, l'allylarsinate monosodique présente sur ce corps le gros avantage d'être parfaitement toléré par l'organisme, de permettre de ce fait une médication intensive et continue sans risquer les phénomènes d'intoxication arsénicale.

D'autre part, la production et la mise en liberté d'acide arsénieux, démontrée par les expériences in vitro d'allylarsinate, nous expliquent l'efficacité de cette médication « surtout quand on sait que l'acide allylarsinique traité par des acides inorganiques est facilement décomposé, donnant de l'acide arsénieux, tandis que les méthylarsinates ne sont pas attaqués » (Ritz).

Après cet exposé succinct des expérimentations entreprises sous la direction du Professeur Roch, en son laboratoire de clinique médicale de Genève, nous tenons à dresser un tableau d'ensemble résumant en quelques mots les résultats de laboratoire dont nous venons de parler.

Dose toxique pour le lapin	acide arsénieux	Arsylène	Cacodylate	Arrhéнал
	0,01	0,075	0,02	0,2
immobilisation des trypanosomes par une solution à 1,40	immobilisation brutale et immédiate	immobilisation progressive complète après 90 minutes	immobilisation incomplète même après 90 minutes	aucune immobilisation
trypanosomiase expérimentale du lapin	guérison complète mais danger d'intoxication	guérison complète sans danger d'intoxication	pas de guérison	aucune action

Deuxième Partie

L'ARSENIC
EN THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE PREMIER

L'Arsenic dans les Anémies.

Il n'est peut-être pas de question où les avis soient aussi partagés et en même temps opposés, que celle de la valeur de l'arsenic comme agent hématopoïétique.

Les expériences entreprises, aussi bien avec les composés minéraux qu'avec les composés organiques, présentent, dans l'un comme dans l'autre cas, des divergences complètes.

Une des principales objections, et non des moindres, faite par les défenseurs de la théorie qui nie toute valeur hématopoïétique à l'arsenic, est la suivante :

Dans toute perte sanguine, qu'elle soit due à une hémorragie ou à une destruction globulaire après une maladie infectieuse et cachectisante, *le sang se régénère de lui-même*, sans aucun traitement.

C'est là, en effet, une objection de première valeur, mais si on applique un traitement arsenical à une période avancée d'une convalescence, *après avoir*

attendu en vain toute régénération sanguine spontanée, ou si on fait adopter une médication arsenicale par un malade *en pleine période évolutive d'une maladie cachectisante* et que l'on constate, dans ces deux cas, de l'hyperglobulie avec relèvement de l'état général, mais sans aucune modification dans l'état anatomopathologique des lésions, il est permis, nous semble-t-il, d'établir une relation de cause à effet entre l'administration de l'arsenic et l'augmentation de la valeur sanguine et de conclure au rôle hémato-poïétique des arsenicaux.

Une deuxième objection fut faite par les adversaires de l'arsenic, et en particulier par Chéron, qui prétendit que les augmentations globulaires que l'on peut parfois constater sont dues non à l'action du produit injecté, mais sont sous la dépendance de *phénomènes vasomoteurs* provoqués soit par l'introduction du liquide injecté indépendamment de sa nature, soit par l'irritation de la région piquée.

Des expériences faites par Bettmann, qui injecta du sérum physiologique à la dose de 1 cc., ne montrèrent aucune modification du nombre globulaire.

D'autre part, Chéron affirme que les injections de 5 ccm. de sérum ou même la seule irritation de la peau suffisent à provoquer la polyglobulie. Quoiqu'il en soit, pour se mettre à l'abri de toute cause pouvant fausser les résultats, il suffit de faire des numérations globulaires, non pas quelques minutes après la piqure, mais bien vingt-quatre heures après l'injection.

Malgré toutes ces ententes préalables, les divergences persistent.

En effet, tandis que Sterlin, Bradford, Cutler et Biernaki, expérimentant avec la liqueur de Fowler, constatent non seulement une diminution globulaire, mais encore une diminution de l'hémoglobine ; d'autres auteurs, parmi lesquels Limbick, Fenoglio, Ch. Aubertin, conduisant également leurs expériences avec l'arsenite de potasse, concluent à une augmentation du taux globulaire.

Avec le cacodylate, les opinions sont également divergentes. Armand Gautier, Renaud, Widal et Merklen constatent une hyperglobulie, tandis que Schmidt, Chomge nient à peu près toute action sur les hématies.

Enfin, en ce qui concerne les arsénobenzols, l'accord ne s'est pas encore fait sur leur valeur hémato-poïétique, et les uns, avec Sicard et Bloch, L. Thévenot et Brissaud, Mathieu-Pierre Weill et Chénot reconnaissent aux arsénobenzols une action très efficace sur la *multiplication des hématies* ; tandis que d'autres, parmi lesquels Lévy-Bing, Langevin, Brulé et Marie reprochent, au contraire, à un tel traitement arsenical une *hypoglobulie* notable.

L'allylarsinate monosodique, dont l'étude a été poursuivie par le Professeur Roch, a donné des résultats intéressants au point de vue de l'augmentation globulaire ; cette étude est venue corroborer les expériences de laboratoire entreprises à la clinique médicale de Genève.

Expérimentant sur des anémies tuberculeuses, le Professeur Roch a réuni dix cas, parmi lesquels deux

seulement ne sont guère probants, la polyglobulie obtenue n'étant pas assez importante (200.000), pour ne pas être attribuée à une erreur technique. Restent les huit autres cas, dans lesquels l'augmentation moyenne est de 800.000 à 1.000.000 pour une durée de 15 à 20 jours de traitement. Les malades présentaient des lésions de *tuberculose pulmonaire fibro-caséreuse* ou de *cortico-pleurite bacillaire*, et sans que la médication arsenicale ait eu une action directe sur l'évolution de leurs lésions, la polyglobulie qu'elle provoqua fut concomitante du relèvement de leur état général.

Dans deux cas d'*anémie cancéreuse*, le résultat encore plus rapide fut d'amener une augmentation des hématies de 1 million.

L'action de l'allylarsinate monosodique se montra également efficace dans plusieurs cas d'anémies post-hémorragiques dues soit à des *épistaxis*, soit à des *hémorroïdes*, soit à de l'*hémophilie* et la régénération globulaire fut rapidement importante.

Enfin, sans rentrer dans le détail des diverses observations rapportées par le Professeur Roch et ayant trait à des *anémies botriocéphaliques*, à des *anémies cryptogénétiques*, ou à des états maladifs encore moins caractérisés et ayant une symptomatologie se bornant à de la *faiblesse générale avec anorexie*, sans aucune lésion viscérale, les résultats de la formule sanguine, après un traitement de 15 à 20 jours à l'allylarsinate furent de permettre la constatation d'une *polyglobulie* variant entre 800.000 et 1.000.000 d'hématies.

En résumé, sur vingt-neuf cas traités ainsi avec l'arsylène par le Professeur Roch, l'augmentation des globules rouges fut nette dans vingt-deux cas, et tellement importante qu'on ne peut que l'attribuer à l'action hématopoïétique de l'arsenic.

La recherche de l'hémoglobine ne fit pas constater une augmentation proportionnelle de la valeur globulaire des hématies.

Quant aux globules blancs, ils présentèrent des chiffres variables qui excluent toute possibilité de généralisation.

Sans vouloir ainsi trancher un débat sur la valeur hématopoïétique des arsenicaux, nous nous sommes borné à présenter les objections des deux partis en présence ; mais qu'il nous soit permis toutefois de reconnaître qu'il est des cas, et ce sont les plus nombreux, où l'augmentation globulaire est en corrélation si étroite avec l'administration d'un traitement arsenical qu'on ne peut faire autrement que d'établir entre ces deux faits une relation étroite de cause à effet et de conclure, avec le Professeur Roch, en reconnaissant avec lui à « *l'arsenic la propriété d'augmenter les globules rouges, sans toutefois être fixé sur le mécanisme de son action.* »

CHAPITRE II

Les Cacodylates à hautes doses.

A) Historique et Considérations générales.

La littérature médicale, jusqu'à ces derniers temps, renfermait peu de choses sur la thérapeutique par les cacodylates à hautes doses.

Sa première application remonte à 1896, époque à laquelle il fut employé sur les indications d'A. Gautier, par Daulos, dans le traitement du *psoriasis*. Ce médecin l'utilisa avec une sage prudence et les doses administrées par lui, bien que considérées comme énormes à cette époque, sont considérées aujourd'hui comme des doses moyennes. Peu à peu, cependant, ce même auteur s'enhardissant, ordonnait des doses doubles de celles administrées dans ses premières tentatives thérapeutiques et constatait que le médicament était parfaitement bien toléré.

Cependant, déjà à cette même époque, A. Gautier déclarait que le cacodylate n'était nullement comparable aux sels minéraux de l'arsenic, qu'il ne s'accumulait pas dans l'organisme en aussi grande quantité que l'on pourrait le supposer, qu'en un mot enfin, on possédait dans l'arsenal thérapeutique, grâce à ce corps, un sel d'arsenic dont la toxicité était presque nulle. Nous avons vu plus haut, à ce sujet, l'explication qu'en donne le Professeur Mayor.

Mais cette première tentative thérapeutique par les cacodylates à hautes doses est restée sans lendemain immédiat, et il nous faut parvenir jusqu'à ces dernières années pour voir les thérapeutes avoir de nouveau recours aux cacodylates et administrer à leurs malades des doses cinq à dix fois plus élevées que celles précédemment employées, mais sans être arrivés encore à déterminer exactement la dose limite tolérée.

Les principales indications thérapeutiques des hautes doses de cacodylate peuvent être résumées, d'après Roziès, ainsi qu'il suit : Tout d'abord applicable en *chirurgie*, on obtient, par ce traitement, d'heureux résultats dans les *tubercules ganglionnaires et osseuses* et les *anémies post-hémorragiques*, où on assiste à de véritables résurrections.

En *médecine*, ses indications sont multiples.

Ce sont d'abord toutes les *anémies*, puis les affections des voies respiratoires, parmi lesquelles, au premier plan, la *tuberculose*, sous la condition expresse

que l'on s'adresse à des formes de début ou à des manifestations torpides sans poussées fébriles, ni congestives. On constate alors le relèvement rapide de l'état général, l'anorexie disparaît, le poids augmente et il n'est pas jusqu'au phénomène de la toux et de l'expectoration qui ne soit influencé, puisque l'on constate la diminution de la toux et la fluidification des sécrétions. Mais, dans toutes ces affections, les doses faibles de cacodylate, employées de façon continue, permettent souvent d'obtenir des résultats aussi heureux et les *principales indications* des hautes doses sont constituées par les maladies suivantes :

a) *Les affections parasitaires.* — Nous avons déjà parlé, dans la première partie de ce travail, des résultats expérimentaux des arsenicaux dans la trypanosomiase. Or, grâce à cette remarquable action parasiticide, l'emploi du cacodylate à haute dose s'est généralisé dans le *paludisme*, la *syphilis*, la *fièvre récurrente*, l'*angine de Vincent*, la *lèpre*. Devons-nous également ranger dans cette catégorie la *sclérose en plaques*, dont on soutient actuellement l'origine spirochétosique ? Nous reviendrons plus loin sur cette question, que nous ne faisons que poser ici.

b) *Certaines dermatoses*, parmi lesquelles l'*eczéma* et le *psoriasis*.

c) Des affections comme la *chorée*, la *neurasthénie*, le *goitre exophtalmique*, la *maladie de Parkinson*, dans lesquelles l'heureuse influence des cacodylates est un fait trop connu pour que nous y insistions ici.

B) Le Cacodylate dans le Psoriasis.

Pathogénie du Psoriasis,

En 1895, M. Besnier écrivait déjà : « Rien n'est plus troublant que la recherche des causes et de la nature du psoriasis. »

Aujourd'hui également nous devons confesser notre ignorance et reconnaître que parmi toutes les pathogénies proposées jusqu'à ce jour, il n'en est pas encore une seule qui s'impose de façon irréfutable.

Nous allons passer rapidement en revue les différentes propositions pathogéniques qui eurent leur moment de vogue, puis disparurent successivement pour laisser la place à la suivante, sans que cette dernière soit également assez stable pour expliquer à elle seule l'apparition de cette dermatose.

On a invoqué tout d'abord la prédisposition individuelle qui serait représentée par un *état particulier de la peau*, dont le réseau superficiel offrirait une parésie telle que l'effraction de la couche épidermique est grandement facilitée.

Cette théorie de Besnier ne tarda pas à voir se dresser devant elle les opinions de Gaucher, qui fit du psoriasis une maladie héréditaire. Pour cet auteur, le psoriasis, *affection héréditaire*, saute parfois une ou

plusieurs générations, mais il se reproduit inévitablement dans la descendance, soit sous sa forme de dermatose, soit en créant des affections dyspeptiques ou gouteuses ; en un mot, le psoriasis ne serait qu'une des manifestations d'une *affection diathésique*.

L'*origine parasitaire* du psoriasis fut défendue par Lang et Wolf, qui déclarèrent avoir trouvé dans les squames profondes un parasite qu'ils appelèrent « *lepocolla repens* », mais cette découverte n'a jamais été confirmée.

D'autres auteurs, parmi lesquels Brocq, Brissaud et Bourdillon, voulurent faire du psoriasis une manifestation cutanée, *séquelle d'un ébranlement nerveux* ou d'une émotion morale. Ils étiquetèrent le psoriasis : *une trophonévrose cutanée*.

Et la question en était restée à ce stade, quand, dernièrement, elle fut reprise à la Faculté de Lyon et est l'objet, à la clinique de M. le Professeur Nicolas, d'une étude de Lebœuf, qui recherche les rapports de la *tuberculose* et du psoriasis, qui ne serait qu'une manifestation cutanée d'une bacilllose familiale ou d'une imprégnation bacillaire latente.

Traitements employés.

Les premiers traitements répondant aux opinions professées alors furent des *médicaments externes*, des applications de pommades. On utilisa, d'ailleurs non sans succès : *l'huile de cade, le goudron, l'acide pyro-*

gallique et l'acide crysophanique, méthodes thérapeutiques qui sont d'ailleurs encore utilisées à l'heure actuelle.

Mais, nous inspirant de l'opinion professée dernièrement encore par M. Ravaut, nous nous associerons à lui pour déclarer que « *la thérapeutique purement externe en dermatologie n'est souvent qu'un expédient qui nous satisfait trop facilement, ses succès parfois passagers, risquant de détourner notre attention de la recherche du trouble humoral ou viscéral dont la manifestation cutanée n'est que le reflet* ».

Ces idées, déjà depuis longtemps entrevues, avaient conduit les thérapeutes à rechercher, dans des médications internes, le principe qui triompherait du psoriasis.

On s'adressa au *salicylate de soude*, au *phénol*, à l'*antimoine*, au *mercure*, à l'*iodure de potassium*, qui n'eurent qu'une vogue éphémère.

Bramwel, remarquant que par l'*opothérapie thyroïdienne* on obtient, dans le traitement du myxœdème de la desquamation, songea à appliquer cette médication au traitement du psoriasis. Les résultats ne répondirent point à ses espérances ; il en fut d'ailleurs de même de l'*opothérapie ovarienne*.

On eut alors recours à l'*arsenic*, et Besnier, puis Gaucher, reconnurent que ce produit était le seul réellement efficace. Caposi utilisa la liqueur de Fowler et la liqueur de Pearson. Mais Danlos, médecin de Saint-Louis, trouva que les composés minéraux de l'arsenic étaient d'un emploi trop délicat, leur toxicité empêchant l'administration de doses ou trop fortes ou trop

continues ; le premier, il expérimenta dans le traitement du psoriasis l'arsenic métalloïdique, le sulfure d'arsenic et l'acide cacodylique qui, *s'éliminant partiellement par la peau*, permet, *a priori*, de supposer son heureuse influence sur les dermatoses, ce dernier corps lui permettant une médication suffisamment intense et assez prolongée, il lui semble devoir être préféré à tous les autres composés arsenicaux, en raison de sa non toxicité et de sa richesse en arsenic.

Les résultats thérapeutiques qu'il obtint par cette médication furent loin d'être toujours miraculeux, ainsi que certains cas semblaient le faire prévoir. Il est vrai de dire qu'il utilisait des doses relativement faibles, et que, malgré cela, s'il n'obtint pas toujours des guérisons, il lui fut permis d'observer tout au moins des améliorations notables dans des cas où les traitements externes étaient restés inefficaces.

Après lui, et tout dernièrement Ravaut, Bonnet et Morénas obtinrent, par la médication cacodylique, des succès complets.

Reprenant cette médication arsenicale et avec d'autant plus de confiance que les idées soutenues par Lebœuf, permettent de justifier encore plus complètement l'emploi de l'arsenic dans le psoriasis, manifestation cutanée d'imprégnation bacillaire latente, nous avons conduit nos essais thérapeutiques avec l'allylarsinate monosodique et ne nous départissant pas d'une certaine prudence, nous n'avons fait que des injections quotidiennes d'assez faibles doses ; malgré cela, nous pûmes constater, sinon toujours, des guérisons miraculeuses, du moins des améliorations no-

tables chez des malades qui avaient recourru jusqu'à ce jour, mais toujours avec le même insuccès, soit à des médications externes, soit au traitement interne par la liqueur de Fowler. Or, étant donné les propriétés expérimentales de l'allylarsinate monosodique vis-à-vis de celles du cacodylate d'une part, et les résultats obtenus avec de faibles doses d'arsylène d'autre part, nous pensons qu'il nous est permis d'en induire la possibilité d'obtenir avec ce produit des guérisons rapides et sans aucun danger d'intoxication.

D'ailleurs, les résultats thérapeutiques observés par nous dans un cas d'affection nerveuse traitée par des doses relativement élevées et durant une période assez prolongée nous ont permis de constater la non toxicité de l'allylarsinate monosodique et l'absence complète de tout signe d'intoxication arsenicale même légère.

C) La Sclérose en Plaques.

Description clinique.

Cette maladie est assez rarement réalisée dans sa description classique dite maladie de Charcot, caractérisée par un trépied symptomatique : *trouble de la parole, nystagmus, tremblement intentionnel*. En effet, on trouve très souvent en clinique des types qui

s'éloignent plus ou moins de ces symptômes classiques ; on constate souvent des *troubles cérébelleux* : la *dysmétrie*, qui est un trouble dans la mesure des mouvements élémentaires caractérisé par la conservation de l'orientation vers le but et l'influence nulle du centre de la vue sur la régulation des mouvements, comme dans le fait de ne pouvoir porter le talon sur le genou opposé ; l'*ataxie cérébelleuse*, l'*asynergie* ou trouble de l'activité des différents groupes musculaires, la maladresse, l'*adiadococinésie* ou perte de la faculté d'exécuter des mouvements alternatifs à succession rapide, des troubles de la parole associés à des *vertiges*, du *nystagmus fruste*, de l'*amaurose*, des *paralysies oculaires*. D'autres fois, la maladie est essentiellement caractérisée par des *troubles subjectifs de la sensibilité* (sensation de *fourmillements*, de *chaleur*, *phénomènes crampoïdes*). Enfin, M. Bériel insiste sur deux ordres de symptômes qui passent assez souvent inaperçus et qui, sans être classiques, sont cependant très fréquents ; nous voulons parler tout d'abord des *troubles objectifs de la sensibilité*, consistant en anesthésies très difficilement décelables et qu'on ne peut constater qu'en recherchant si le malade perçoit le frôlement d'un pinceau fin ou d'un morceau d'ouate, on remarque que très souvent dans la sclérose en plaques ces sensations ne sont pas normales. L'autre symptôme dont M. Bériel parle fréquemment et qui est un signe de sclérose en plaques au début, consiste en des *troubles urinaires*, passagers, il est vrai, mais qu'on retrouve fréquemment dans les anamnestiques des malades.

Le système locomoteur est également atteint progressivement : ce sont d'abord des *contractures* ou des *parésies*, de la raideur et de l'incertitude dans la marche ; un membre d'abord lourd et difficile à mouvoir donne au malade une démarche embarrassée et titubante, et ainsi se trouve petit à petit réalisée l'*épilepsie spinale* de Charcot, caractérisée par la *contracture en extension* et l'*exagération des reflexes tendineux*. La maladie continuant son évolution, on arrive à une période ultime, à la *contracture en flexion*.

Ces différents types cliniques sont la conséquence de la distribution des plaques de sclérose dans l'axe médullaire. L'unité de l'entité morbide n'est pas altérée par la variété des symptômes, et elle réside surtout dans la constance de l'évolution.

Etiologie et Thérapeutique.

On a recherché activement l'étiologie de cette affection et on a tout d'abord accusé la *sypilis héréditaire*. Moncorvo et Fournier, ayant trouvé une réaction de Wassermann positive; ont appliqué le traitement spécifique qui leur a donné parfois d'excellents résultats.

La nature infectieuse de la sclérose en plaques a été ensuite invoquée par Sicard, Paraf et Lermoyez. Guillaumin, en 1920, soutint son *origine spirochétosique* ; il fit à des animaux de laboratoire des inoculations de

liquide céphalo-rachidien de malades atteints de sclérose en plaques, et il reconnut dans le liquide céphalo-rachidien de ces animaux inoculés la présence de spirochètes.

CLAUDE, SCHœFER et ALAJOUANINE ont également vu le spirochète de la sclérose ; ACHARD et THIERS parlent aussi de ce virus névrophile qui est essentiellement différent des autres spirochètes connus à ce jour en ce sens que son action est uniquement localisée à la moelle, laissant les autres organes indemnes.

De plus, on a constaté la plupart du temps chez les malades atteints de sclérose en plaques, des réactions de WASSERMANN subpositive et des réactions du benjoin colloïdal positives, d'où on conçoit facilement qu'un *spirochète voisin, mais distinct de celui de la syphilis* puisse engendrer des réactions humérales partiellement semblables à celles de la syphilis.

Nous savons également que dans une autre maladie spirochètosique à localisation bien spéciale, nous voulons parler de l'angine de VINCENT, on obtient parfois des réactions de WASSERMANN positives. Il est donc légitime de penser que la réaction subpositive obtenue souvent dans des cas de sclérose en plaques est l'indice de la présence dans l'organisme d'un spirochète à peu près semblable à celui de la syphilis, il s'agirait là d'une réaction de groupe produite par un parasite voisin du *treponema pallidum*.

Enfin, nous plaçant à un autre point de vue et considérant les lésions anatomo-pathologiques de la sclérose en plaques, nous dirons avec ACHARD et THIERS : « comment ne pas songer à une cause infectieuse en

présence des taches disséminées que la sclérose en plaques forme dans les centres nerveux et qu'il est si naturel de comparer à certains placards parasitaires du tégument et même à des cultures microbiennes en milieu solide ? »

Et reprenant la conclusion de ces mêmes auteurs, nous dirons que ces considérations ouvrent des perspectives à la thérapeutique en laissant espérer que la chimiothérapie puisse être appliquée à cette maladie comme à la syphilis.

En effet, il est naturel d'appliquer à la sclérose en plaques, maladie spirochétique, un *traitement arsenical* dont l'efficacité s'est montrée dans la syphilis.

Les sels arsenicaux possèdent un remarquable effet parasiticide et l'emploi des doses massives de cacodylate se généralise dans le paludisme, la syphilis, la fièvre récurrente, l'angine de VINCENT, la trypanosomiase, la lèpre.

D'autre part, l'origine infectieuse de la sclérose en plaques n'étant pas encore reconnue par tous les auteurs, il est cependant indiqué d'appliquer la médication arsenicale dans cette affection en raison des heureux résultats obtenus grâce à l'arsenic dans les cas de *contractures musculaires*.

SICARD, HAGUENEAU, KUDELSKI, LHERMITE et QUESNEL ont ordonné le cacodylate dans la paralysie agitante et la littérature médicale fourmille de ces observations de maladies de PARKINSON traitées et améliorées par l'arsenic. Dernièrement encore, cette question des contractures musculaires, en tant que séquelles d'encéphalite épidémique a été remise à l'ordre du jour et

encore une fois le cacodylate produisit chez ces malades des améliorations très notables.

Nous inspirant de ces travaux et de ces théories nous avons repris, fort des heureux résultats cliniques obtenus jusqu'ici avec le cacodylate, le traitement de la sclérose en plaques par l'allylarsinate monosodique et nous eûmes le plaisir d'assister chez une de nos malades à une véritable résurrection, la maladie étant non seulement enrayée dans son cours, mais encore la malade recouvrant entièrement l'usage de ses membres que suivant son expression : « Elle ne se sentait plus ». Ce premier succès nous engagea à persévérer dans cette voie.

Nous venons d'étudier particulièrement plusieurs affections dans lesquelles le cacodylate avait donné d'heureux effets. Utilisant de notre côté l'allylarsinate monosodique, nous avons obtenu dans nos essais thérapeutiques des succès incontestables et qu'il est facile d'expliquer en remarquant la puissance d'action parasiticide de ce nouveau composé organique de l'arsenic et sa faible toxicité vis-à-vis de l'organisme, faits que démontrent les observations que nous avons réunies ci-après.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Service de M. le Docteur BÉRIEL)

Sclérose en plaques

G... Marie, 28 ans, employée.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : père mort à 76 ans d'un néoplasme gastrique. Mère, 62 ans, bien portante.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : 17 enfants de la même mère dont 8 seraient morts en bas âge. La malade a actuellement six frères dont *un serait atteint de sclérose en plaques*. Deux sœurs bien portantes.

Réglée à 11 ans, menstruation régulière.

Mariée et divorcée. Une fille morte à 7 mois d'une broncho-pneumonie, une autre fille, 4 ans, bien portante, qui est venue à 8 mois.

Syphilis acquise ?

Syphilis héréditaire ?

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : rien si ce n'est à l'âge de 11 ans une affection fébrile caractérisée par des douleurs articulaires, affection qui aurait duré une semaine environ ; la malade n'a pas été vue par un médecin.

La malade vient pour des troubles de la marche, elle n'a « plus de forces dans les membres inférieurs ».

L'affection actuelle a débuté en *juillet* 1921 d'une façon insidieuse et lente par une sorte de *fatigabilité rapide* (après

une période de surmenage : travail debout dans une usine) par une diminution de la force des membres inférieurs, la malade ne pouvait pas marcher longtemps, elle tombait fréquemment. Ces troubles n'ont fait qu'augmenter jusqu'à présent, la malade pouvait travailler, car elle a une occupation assise, mais la *marche* est très pénible et caractéristique d'une paraplégie spasmodique.

Intégrité de la force et de l'adresse dans les membres supérieurs.

EXAMEN : Réflexes rotuliens très vifs et polycinétiques du côté gauche. Les réflexes achilléens sont également vifs.

Phénomène de Babinski très net des deux côtés. Clonus de la rotule facilement déclenché à droite et à gauche, trépidation épileptoïde ébauchée. En fait de symptôme cérébelleux on ne note qu'une dysmétrie légère (le doigt porté sur le nez hésite un peu).

Pas de nystagmus, ni des vertiges, ni d'adiadococinésie.

Pas de troubles sensitifs, tant subjectifs qu'objectifs ; pas de phénomènes pupillaires.

6 avril 1923 : Examen du Docteur Devic : *Paraplégie spasmodique* avec un élément spastique se marquant uniquement par l'*exagération des réflexes*, mais il n'existe pas de rigidité nette dans les mouvements passifs.

A gauche la malade arrive péniblement à mettre le membre inférieur à angle droit, manœuvre qu'elle effectue facilement à droite. La trépidation épileptoïde n'est pas très évidente. Aux *membres inférieurs* il n'existe pas d'incoordination très nette et la faiblesse musculaire suffit à elle seule à expliquer la maladresse des mouvements. La malade sent bien partout, mais elle accuse pendant la marche des douleurs spontanées dans la plante des pieds (fourmillements). *Membre supérieur* : la malade affirme qu'elle est aussi adroite qu'autrefois, cependant en mettant le doigt sur le nez, il y a une certaine hésitation en arrivant au but.

Pas d'adiadococinésie. Les pupilles réagissent bien. Pas de nystagmus. On perçoit de légers signes au sommet droit.

Ponction lombaire : Tension normale. Pas de lymphocytose. Albumine 0,25. Wassermann négatif.

18 juin : 10 piqûres de cacodylate de 0,25 à 1 gramme. La malade se trouve améliorée, surtout dans la marche. Par contre elle se plaint de maladresse et de faiblesse de la main gauche et il y a en effet de ce côté un peu de dysmétrie. La malade sort.

26 juillet : La malade a pu travailler trois semaines, quoique péniblement. La marche est plus facile que lors du précédent séjour, l'examen montre une spasticité plus grande à gauche.

Phénomène de Babinski bilatéral. Trépidation épileptoïde ébauchée à droite et très accusée à gauche. Légère dysmétrie avec la main gauche et pas avec la droite, la malade se plaint de maladresse de la gauche. Elle accuse surtout des douleurs très vives lombaires à peu près continues qu'elle compare aux douleurs de l'accouchement. Sang quand elle va à la selle.

Traitement : Première semaine : Arsylène 0,20 par jour. Deuxième semaine : Arsylène 0,40 par jour. Troisième semaine : Arsylène 0,60 par jour.

4 août : Mieux très sensible accusé par la malade. Elle se plaint seulement de la douleur après l'injection de deux ampoules que l'on commence aujourd'hui. Elle accuse un peu de diarrhée. On commence la deuxième série.

13 août : On vient de terminer la deuxième série (piqûres à 0,40). La malade auparavant marchait très mal, ne pouvait soulever sa jambe gauche la traînant derrière elle comme si un poids énorme y était appendu, le pied tombant et traînant sur le sol, sa jambe quand elle était assise était morte pour elle et elle devait, avant de se lever, la tâter pour se rendre compte qu'elle existait encore.

Actuellement la marche se fait sans aucune difficulté, la malade sent aussi bien d'un côté que de l'autre, la jambe gauche n'est ni plus lourde ni moins sensible que la droite. Intégrité complète des mouvements. Elle se plaint seulement de quelques douleurs lombaires et d'endolorissement de la région dû aux injections.

20 août : La malade se trouve très améliorée et de fait lorsqu'on la voit marcher, on n'a plus l'impression d'une démarche spasmodique.

A l'examen : spasmodicité extrêmement accusée. Babinski majestueux des deux côtés ; on ne trouve plus de dysmétrie et la malade soulève le membre inférieur à angle droit très facilement.

Examen gynécologique négatif, la malade se plaint de douleurs lombaires. Ni sucre ni albumine.

7 novembre : La malade, après deux mois et demi d'absence revient à l'hôpital. On note les signes suivants :

La démarche est un peu embarrassée, mais s'effectue cependant sans le secours d'un bâton. Réflexes rotuliens très vifs. Trépidation épileptoïde. Phénomène de Babinski très net des deux côtés. Légère dysmétrie avec la main gauche. Pas de troubles sensitifs tant subjectifs qu'objectifs ; pas de nystagmus, pas d'adiadococinésie.

On décide de recommencer un traitement à l'arsylène dont les heureux effets ont permis à la malade une vie normale de plus de deux mois.

OBSERVATION II

(Service de M. le Professeur NICOLAS)

Psoriasis

M..., 30 ans.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Rien à signaler.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : Deux frères bien portants. Mari et trois enfants en bonne santé.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Pas de maladies d'enfance. A signaler seulement un ténia qu'elle a gardé durant dix ans. En 1918, la malade est atteinte de la grippe ; peu de temps après sa convalescence elle remarque entre les seins une *croutelle* qu'elle soigne par des applications de pommade cadique et qui guérit assez facilement.

Jusqu'en 1923 elle se porte fort bien et ne remarque la présence d'aucune dermatose.

Au début de l'année 1923, un mois après un accouchement, elle est atteinte d'une *dermatose généralisée* sur tout le corps mais qui respecte les coudes et les genoux.

Malgré la disposition tout à fait anormale de cette affection et l'absence de croûtes aux points où débute en général et où est particulièrement intense cette dermatose, l'aspect des lésions présentées par la malade fait songer au *psoriasis*.

Elle est traitée tout d'abord par l'*huile soufrée* qui ne la guérit nullement et provoque des abcès.

On utilise alors une pommade à base d'*acide chrysophanique* qui ne donne pas de meilleur résultat.

Au 16 juillet, date à laquelle nous voyons la malade, l'examen révèle, disséminés sur tout le corps, des *placards d'aspect psoriasique* qui s'étendent tous les jours et se généralisent au point d'envahir la face et les mains.

On applique le traitement à l'*arsylène* à raison d'une ampoule de 2 cc *pro die*.

Après dix jours de traitement nous revoyons la malade qui n'a subi aucune amélioration au point de vue de sa dermatose ; les lésions sont toujours semblables à ce qu'elles étaient dix jours auparavant, *l'affection n'a pas été guérie* mais elle semble avoir cependant marqué un temps d'arrêt dans la généralisation qui s'est complètement arrêtée. La malade qui était déjà assez forte auparavant accuse à présent une très notable *augmentation de poids* : 5 ou 6 kilos de plus qu'à sa dernière pesée qui date de 15 à 20 jours.

OBSERVATION III

(Service de M. le Docteur MIRC, Asile de Pulet)

Tuberculose pulmonaire

B... Léon, 27 ans, maréchal ferrant.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Rien à signaler.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Pas de maladie d'enfance ; au sortir de l'école aide son père dans son métier ; il est ajourné plusieurs fois durant la guerre pour étroitesse thoracique. Enfin pris sur sa demande, il part au front mais en revient peu après *commotionné et gazé* (1917). Après une convalescence de trois mois, il demande à repartir mais ne tarde pas à être renvoyé dans un hôpital où il arrive exténué.

Entré à l'asile en novembre 1922 pour *démence précoce*, il y reste peu de temps, en sort bien amélioré ; il fait ainsi plusieurs courts séjours à l'asile pour y rentrer enfin en avril 1923 après avoir été obligé, durant tout le mois précédent, d'abandonner son travail qui le fatiguait trop. Il *tousse* alors très fréquemment et a des *expectorations abondantes*.

L'examen pulmonaire fait voir :

Poumon droit : submatité dans toute la hauteur et râles humides disséminés. Au sommet, craquements nombreux après la toux.

Poumon gauche : respiration un peu diminuée mais sans bruits surajoutés. Au sommet, submatité et quelques craquements après la toux.

En juillet 1923 : l'état du malade devient brusquement assez inquiétant ; sa maigreur s'accroît ; il ressent quelques troubles intestinaux ; la toux persiste et s'accroît ; il s'alimente très difficilement.

Poids au 31 août 1923 : 49 kilos. On lui applique un traitement à l'arsylène en raison de une ampoule de 1 cc *pro die* durant 15 jours.

Poids au 15 septembre : 51 kilos $\frac{1}{2}$. Le malade s'alimente mieux et même facilement ; *mais* il tousse toujours beaucoup et expectore abondamment.

Ses urines renferment un léger disque d'albumine.

OBSERVATION IV

(Service de M. le Docteur ROUBIER)

Psoriasis

B..., 45 ans.

Le malade signale dans ses antécédents des *bronchites* fréquentes, apparaissant tous les hivers depuis l'âge de 15 ans.

En 1899, au mois de mars, le malade constate pour la première fois sur les coudes et les genoux la présence de plaques de *psoriasis* qui depuis lors n'a *jamais complètement disparu*, il suit un traitement consistant en applications de *pommade chrysophanique*, gouttes de *liqueur de Fowler* et de deux purgations à l'eau-de-vie allemande par semaine.

En 1901 le malade contracte la *syphilis* pour laquelle il suit un traitement.

Cependant le *psoriasis* qui avait fait son apparition deux ans auparavant a continué à évoluer, présentant par moments des périodes d'exacerbation qu'il soignait par des applications de pommade cadique et des bains de mer.

En 1916 le *psoriasis* ne se cantonne plus aux membres, il se généralise progressivement et va constamment en augmentant jusqu'à l'heure actuelle.

A l'examen le malade, hospitalisé pour affection pulmonaire présente un *psoriasis* généralisé : l'abdomen, le thorax, le dos, les fesses et même la tête sont couverts de plaques de *psoriasis* avec prédominance aux membres et en particulier aux coudes et aux genoux.

Le 2 mai : début du traitement à l'*arsylène*. injection quotidienne de 2 cc. On fit ainsi 14 injections contenant chacune 0,20 de produit actif.

19 mai : Le traitement est interrompu par suite d'un abcès survenu. La *dermatose* traitée a été bien *améliorée* ; en effet le psoriasis a disparu complètement du thorax et de l'abdomen, il n'existe plus de plaques ni sur le dos ni sur les fesses, la tête est tout à fait indemne de lésions, aux membres le psoriasis persiste bien que notablement diminué.

OBSERVATION V

(Service de M. le Professeur NICOLAS)

Psoriasis

Suzanne R..., 19 ans, originaire du Jura.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père mort de méningite, mère bien portante, deux frères et une sœur en bonne santé.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : aucune maladie d'enfance.

En automne 1914 au genou droit la malade remarque des *croûtelles psoriasiques*, mais elle ne prend aucun soin ; le genou gauche est envahi à son tour puis viennent la tête, les bras, le corps. On la traite alors durant un mois (février 1923) par des bains ordinaires.

Le 6 mars 1923, elle entre à l'hôpital de Lons-le-Saulnier, où on lui fait des pansements à l'*eau d'Alibour*.

Le 16 mars 1923 elle est reçue à l'hôpital de l'Antiquaille.

A SON ENTRÉE : L'examen de la malade fait voir des *croûtes de psoriasis nombreuses et épaisses* disséminées sur le crâne, les fesses, les cuisses, les bras, etc... On la traite à la *pommade cadique*.

11 mai 1923 : la dermatose ne s'est pas améliorée et le traitement employé est resté sans effet. On commence alors le traitement à l'*arsylène* en injections quotidiennes de 2 cc

avec bains sulfureux tous les huit jours pour déterger les plaques en desquamation.

31 mai : On vient de terminer une série de 18 injections : les plaques de psoriasis ont disparu progressivement au cours du traitement et à l'heure actuelle il n'y a plus trace de cette dermatose sauf aux mains où une nouvelle poussée semble se manifester.

11 juin : une nouvelle série de 7 piqûres d'arsylène est commencée dans le but d'enrayer cette nouvelle poussée.

25 juin : Les croûtelles qui étaient apparues aux mains ont été arrêtées dans leur évolution, résultat déjà intéressant car il arrive fréquemment d'observer avec le cacodylate administré dans le psoriasis en cours d'évolution comme un coup de fouet aux lésions. De plus la dermatose ne s'est pas généralisée.

24 juillet : Des plaques subsistant encore aux genoux et aux coudes on vient de pratiquer une nouvelle série de 15 piqûres. Malgré cette nouvelle tentative thérapeutique ces articulations présentent toujours des croûtelles psoriasiques.

OBSERVATION VI

(Service de MM. des Docteurs MOUTOT et JUNQUET)

Psoriasis

C... Pierre, né en 1903.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père et mère en bonne santé.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : six frères et une sœur, tous bien portants.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : A eu à l'âge de 8 ans une affection pulmonaire mal caractérisée mais qui laissait au médecin des doutes sur la vie de l'enfant.

A 10 ans le malade remarque sur les membres des croûtelles psoriasiques ; on le traite aux bains sulfureux ; au bout

d'un an la dermatose a restreint son champ d'action et ne persiste qu'aux coudes et aux genoux.

Jusqu'à 17 ans, l'affection reste ainsi localisée, puis à cette époque (1920) une nouvelle *tendance de généralisation* aux membres se manifeste ; elle est enrayée au bout de six mois.

En juin 1923, le malade étant mobilisé, une nouvelle poussée, plus importante que les précédentes se manifeste et à *notre examen le 26 juillet*, nous constatons un *psoriasis généralisé* qui a envahi les membres supérieurs et inférieurs, le thorax, l'abdomen, le dos, les fesses ; la tête même n'est pas indemne de lésions. Les coudes et les genoux sont recouverts d'énormes placards de croûtes psoriasiques.

On institue aussitôt le traitement à l'arsylène : 1 ampoule de 2 cc *pro die* jusqu'au 5 août ; à cette date, l'examen révèle une *desquamation rapide* des plaques qui se dessèchent.

Le 6 août, nous faisons une injection de 2 cc 5.

Le 7 août, nous augmentons la dose et faisons 3 cc que nous poursuivons quotidiennement.

Au 10 août : Les croûtes ont complètement disparu et sont remplacées par des surfaces rouges rosées ou brunâtres.

Au 15 août : Les croûtes avaient refait leur apparition en certains endroits par suite d'une interruption de quelques jours dans le traitement ; les coudes, les genoux et la partie postérieure des cuisses présentaient en effet quelques croûtelles mais d'épaisseur bien moindre qu'auparavant. Les injections ayant été reprises, les surfaces préalablement atteintes présentent actuellement de fines pellicules, cicatrices rosées qui disparaissent à la pression du doigt. Ces cicatrices deviennent de jour en jour plus brunâtres. En certains points les croûtelles psoriasiques se reforment. Dans les cheveux il n'y a plus trace de psoriasis.

Le prurit, malgré la grande chaleur et les sueurs fréquentes, a complètement disparu. On interrompt le traitement et petit à petit la dermatose refait son apparition.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BRISSAUD, Directeur
du Sanatorium de Mombran)

Tuberculose pulmonaire

P... Albert, 17 ans, chaudronnier (célibataire).

Entré le 5 juillet 1923.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père mort cancer. Mère vivante, 55 ans, varices, surdité.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : Deux frères et un sœur bien portants.

ANTÉCÉDENT PERSONNELS : En 1922-23, trois bronchites, quelques crachats hémoptoïques ; soigné chez lui puis envoyé à Mombran.

A L'ENTRÉE : Toux : non. Crachats : non. Appétit : bon. Digestion : bonne. Selles : régulières. Sommeil : bon. Sueurs : la nuit. Température : non.

Etat général : satisfaisant.

Légère diminution de sonorité ; respiration un peu diminuée, granuleuse aux sommets, sans bruits surajoutés.

Poids au 30 août 1923 : 66 kilos 500. Crachats négatifs.

Radiographie : 9 juillet 1923 : Léger voile pulmonaire. Très peu de flou. Sommets s'éclairant à peine ; sinus libres et profonds. Sommet droit un peu voilé : très rares petits ganglions.

31 août : Quotidiennement 1 cc arsylène en injections durant 15 jours.

Poids au 20 septembre : 67 kilos 600.

Poids au 29 septembre : 68 kilos 400.

Reprise à ce jour du traitement à l'arsylène (cure de granules).

Poids au 11 octobre : 68 kilos 700.

Les crachats sont toujours négatifs.

Radio, 6 octobre : Léger voile, un peu de flou. Sommets s'éclairant mal. Léger feutrage dans le médiastin avec quelques ganglions.

Sinus libres, peu profonds.

OBSERVATION VIII

(Due à l'obligeance de M. le Docteur MIRC, Directeur de l'Asile de Pulet)

Tuberculose pulmonaire

T..., né en 1895, bouchonnier.

Pas de maladie d'enfance. Durant la guerre, le malade est mobilisé et se porte fort bien durant son séjour sous les drapeaux ; une fois qu'il est démobilisé, on remarque chez lui des préoccupations continuelles ; il devient violent, cassant des objets et menaçant sa famille.

Plus tard, il se refuse à se lever, passe ses journées au lit, refuse toute nourriture. Aussi, son état de santé est-il assez ébranlé par cette vie qu'il se crée. Son poids décroît de jour en jour et sans être encore très maigre, il a cependant un poids qui est loin de correspondre à celui auquel pourrait prétendre un homme de sa taille.

L'examen pulmonaire fait voir :

Poumon droit : Submatité légère, vibration vocales très notablement exagérées. Expiration granuleuse.

Poumon gauche : Pas de signes appréciables.

Poids au 31 août 1923 : 51 kilos 500.

Une cure d'arsylène en injections (15 piqûres de 1 centimètre cube) est alors ordonnée.

Poids au 19 septembre : 55 kilos.

Le traitement à l'arsylène est repris au 1^{er} octobre par l'administration de granules.

Poids au 18 octobre : 57 kilos.

Le malade se plaint d'insomnies fréquentes ; par contre, son appétit est à présent très bon.

Au point de vue pulmonaire, on trouve :

Poumon gauche : Normal.

Poumon droit : Légère submatité. Pas de pectoriloquie aphone. Vibrations légèrement exagérées. Légère douleur à la pression de cette fosse sus-épineuse. Expiration un peu prolongée.

OBSERVATION IX

(Service de M. le Docteur MIRC)

A... Maurice, né en 1881, sans profession. Entré à l'Asile le 3 juin 1921.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Rien à signaler.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : Une sœur très anémique et qui tousse beaucoup.

Un oncle et une tante, morts à l'âge de 20 ans, de *tuberculose*.

Le malade a été interné, car il est atteint de *dégénérescence mentale* : Débilité intellectuelle profonde ; paraplégie spasmodique avec mouvements athétosiques généralisés.

Le 14 avril 1923, étant plus agité, on le place dans la section des agités et on le traite au benzoate de benzile, à raison de L gouttes pro die. A l'heure actuelle, il est plus un infirme physique qu'un mental. Au point de vue pulmonaire, l'auscultation révèle :

Poumon droit : Submatité des creux sus-claviculaires. Respiration un peu soufflante avec quelques râles humides au sommet après la toux.

Poumon gauche : Respiration voilée et sifflante dans toute l'étendue du lobe pulmonaire avec quelques râles au sommet après la toux.

Son poids est, au 31 août 1923 : 43 kilos 500.

On applique le traitement à l'arsylène à haute dose durant 3 semaines.

Le 19 septembre, le poids du malade atteint 48 kilos 500.

Au 1^{er} octobre, administration de granules d'arsylène.

Poids le 18 octobre : 49 kilos.

Examen à cette dernière date : Submatité des creux sus-claviculaires. Respiration légèrement voilée avec quelques râles aux 2 sommets après la toux.

Pas de troubles intestinaux. Ni sucre, ni albumine.

Appétit et sommeil : bons.

OBSERVATION X

(Personnelle)

F..., 59 ans, tailleur de pierres.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Rien à signaler.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Aucune maladie d'enfance. Le malade exerce depuis sa jeunesse ce métier fatigant ; mais n'avait rien ressenti jusqu'à l'affection actuelle. Il est marié et père d'enfants qui sont en parfaite santé.

L'affection actuelle date de 7 ans ; après une *bronchite* contractée durant l'hiver 1917, affection soignée et guérie, il sent petit à petit ses forces décliner ; il se plaint surtout de *fatigues* dans les muscles de la région *scapulaire* le soir après son travail ; on lui ordonne alors des piqûres de *cacodylate* qui lui redonnent un peu de force ; puis, tous ces phénomènes s'atténuent pour reprendre, mais avec une intensité moindre, aux cours des hivers suivants.

Durant l'hiver 1922-23, la bronchite plus sévère que les années précédentes, dure également plus longtemps ; l'expectoration est continuelle et abondante. Le matin, elle est verdâtre et parfois striée de sang ; après une période de repos, les phénomènes s'amendent, le malade reprend son travail en février 1923. A cette époque, l'examen révèle :

Au poumon droit : Sonorité augmentée, vibrations atténuées ; râles disséminés dans toute la hauteur du lobe pulmonaire droit avec, au sommet, présence de gros râles humides et retentissement de la toux.

Au poumon gauche : Sonorité diminuée, vibrations augmentées. L'auscultation révèle au sommet une diminution très nette du murmure vésiculaire.

On lui conseille de prendre de la liqueur de Fowler.

En mars 1923, l'état général s'est un peu amélioré, mais le malade tousse toujours par quintes qui le fatiguent beaucoup. A cette époque, l'examen des crachats montre la présence de bacilles de Koch (4 par champ environ).

Poids : 55 kilos.

Le 30 avril 1923 : l'examen révèle un état pulmonaire semblable à celui constaté en février. La maigreur du malade est assez accentuée ; il se plaint toujours de fatigue musculaire, une fois son travail terminé ; quant à la toux, elle est toujours aussi fréquente et l'expectoration toujours aussi intense, surtout le matin.

On lui ordonne alors 18 piqûres d'arsylène de 0,05 à raison d'une ampoule tous les 2 jours.

En juin 1923, le malade accuse une légère amélioration dans son état général ; il lui semble être moins fatigué, ses forces semblent renaître. L'expectoration et la toux gardent les mêmes caractères que précédemment.

Le poids a légèrement augmenté : 55 kilos 500.

A l'examen, on trouve :

Poumon droit : Sonorité augmentée, vibrations normales ; râles disséminés dans toute la hauteur avec présence de quelques râles humides au sommet.

Poumon gauche : Sonorité et vibrations normales, très légère submatité des fosses sus et sous-épineuse.

En fin juillet 1923 : Après un nouveau traitement à l'arsylène, à raison d'une ampoule de 1 centimètre cube par jour, le malade accuse un mieux sensible ; son appétit est revenu, sa fatigue vespérale est moins accentuée ; la toux est toujours aussi fréquente, mais ne déclenche plus comme auparavant des quintes exténuantes. A l'examen des crachats, toujours 3 ou 4 bacilles de Koch par champ.

Poids : 56 kilos 500.

Le 10 août 1923 : Reprise du traitement à l'arsylène : 1 ampoule de 1 centimètre cube par jour durant 18 jours. Durant ce temps, où la chaleur est excessive, et où le malade est obligé de par son travail de rester toute la journée au flanc d'une colline, exposé à la réverbération du soleil contre les rochers qu'il détache, son état général n'a pas été trop fatigué par ses occupations dans des conditions aussi défectueuses ; il faisait de temps à autre des cures d'héliothérapie. Son poids, non seulement n'a pas diminué, mais encore a légèrement augmenté. Expectoration et auscultation, mêmes caractères.

Poids : 57 kilos.

Le 6 septembre 1923 : Traitement aux granules d'arsylène.

Le 25 septembre : Le poids est toujours le même ; l'expectoration semble moins abondante, principalement celle du matin ; les quintes de toux ont complètement disparu.

A l'auscultation, on trouve :

Poumon droit : Submatité très légère, quelques râles dans toute l'étendue du poumon ; légers craquements au sommet après la toux.

Poumon gauche : Submatité du sommet, sans aucun signe surajouté.

OBSERVATION XI

(Service de M. le Docteur Mirc, Asile de Pulet)

A..., né en 1895.

Dans l'enfance, rien à signaler ; le malade jouissait d'une bonne santé et d'un état mental normal. A présent, c'est un agité et chez lui une surveillance de tous les instants était nécessaire.

Atteint, en 1918, de *démence précoce*, son état général s'altère assez rapidement ; son poids notamment subit une baisse très notable ; le malade, par suite de son affection neuropsychiatrique, partait souvent de table sans manger et, d'autres fois, refusant la nourriture qu'on lui offrait, il se préparait des mets à sa façon.

Après quelque temps de séjour à l'Asile son agitation décroît et, à l'heure actuelle, il est tout à fait calmé ; mais il lui arrive parfois de faire des refus d'alimentation et, en règle générale, on remarque chez lui une *anorexie* assez prononcée.

L'examen pulmonaire révèle : Très légère submatité des 2 sommets. Respiration normale dans les 2 poumons avec cependant quelques râles légers aux 2 sommets, avec prédominance marquée au sommet gauche.

Poids au 31 août 1923 : 59 kilos.

Le traitement à l'arsylène en injections à raison de 1 centimètre cube pro die durant 15 jours, lui est alors appliqué.

Poids en 15 septembre : 62 kilos.

Pour continuer l'heureux effet de la médication arsenicale, on poursuit l'administration d'arsylène par voie buccale.

Poids au 18 octobre : 63 kilos 500.

A l'examen pulmonaire, on trouve :

Sommet gauche : Respiration légèrement voilée, pas de râles ni de craquements. Vibrations légèrement exagérées.

Sommet droit : Normal.

Le sommeil et l'appétit sont très normaux.

OBSERVATION XII

(Service de M. le Docteur Mirc)

J... François, né en 1892. Entré à l'Asile en février 1914.

Etant enfant, le malade était d'une intelligence nettement au-dessous de la moyenne ; il ne manifesta jamais une aptitude professionnelle quelconque ; il se complaisait dans le désordre et la saleté.

A 15 ans, il devient taciturne ; pris d'un besoin impérieux de solitude, il quitte plusieurs fois sa famille et ne revient que ramené par les gendarmes ; dès cette époque, sa santé semble décliner, sa maigreur s'accroît.

Au cours d'une fugue, commet presque un attentat aux mœurs et est, pour ce fait, interné.

A l'entrée, l'examen pulmonaire révèle :

Poumon droit : Rudesse granuleuse et submatité du sommet.

Poumon gauche : Normal.

En 1917, on lui délivre un certificat d'incapacité à servir sous les drapeaux avec le diagnostic suivant : *Démence précoce (syndrome hébé-phréno-catatonique)*, est suspect de tuberculose pulmonaire.

En 1923, au point de vue nerveux, le malade est bien calmé ; mais l'examen pulmonaire révèle :

Poumon droit : Submatité au sommet. Expectoration un peu prolongée ; pas de râles, pas de craquements ; congestion légère du sommet.

Poumon gauche : Normal.

Poids au 31 août 1923 : 53 kilos.

A cette date, début du traitement à l'arsylène : injections quotidiennes de 1 centimètre cube durant 15 jours.

Poids au 19 septembre : 55 kilos.

Au 1^{er} octobre, granules d'arsylène.

Poids au 18 octobre : 55 kilos 500.

L'auscultation fait voir :

Poumon droit : Submatité légère ; respiration assez rude ; ni râles ni craquements. Vibrations légèrement exagérées.

Poumon gauche : Normal.

Le sommeil est assez bon ; quant à l'appétit, il est excellent.

OBSERVATION XIII

(Service de M. le Docteur BRISSAUD, Sanatorium de Monbran)

M... Paulin, 18 ans, cultivateur, célibataire. Entré le 2 août 1923.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père et mère bien portants.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : 3 frères et 1 sœur bien portants ; 1 frère mort à 23 ans de bronchite.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Bien portant jusqu'en mars 1923 ; grippe, toux, refroidissement, crachats. Arrive à Monbron après fièvre légère par poussées depuis deux mois.

A L'ENTRÉE :

Toux : assez. — Dyspnée : d'effort. — Crachats : beaucoup, purulents.

Appétit : un peu. — Digestion : bonne. — Selles : régulières.

Sommeil : bon, — Sueurs : non. — Fièvre : non.

Etat général médiocre.

Poids avant : 51 kilos.

Submatité des sommets en avant, du lobe supérieur droit en arrière et du lobe supérieur gauche en arrière ; respiration faible, voilée à droite, obscure à gauche avec râles humides dans le tiers supérieur droit et tout le poumon gauche.

Ni sucre ni albumine.

18 août 1923 : *Poids* : 47 kilos 500. — Crachats positifs.

Radiographie : Poumons voilés, flous, très feutrés. Sommets s'éclairant un peu. Sinus libres peu profonds. Traînées ganglionnaires. Rétraction costale bilatérale.

31 août : Quotidiennement, 1 centimètre cube d'arsylène en injections durant 15 jours.

Le malade immédiatement après le traitement part en permission avant d'être pesé. Ceci explique la faible augmentation de poids que nous avons observée.

20 septembre : *Poids* : 48 kilos.

Au 25 septembre, on reprend le traitement d'arsylène en granules.

Poids au 5 octobre : 50 kilos 500.

L'examen des crachats fait voir une *importante diminution des bacilles*. En prenant pour base l'échelle de Gaffky, le nombre des bacilles correspond à présent à 4 à 5 par champ (tableau 5), au lieu de très nombreux (tableau 7), que l'on voyait avant le traitement.

OBSERVATION XIV

(Service de M. le Docteur BRISSAUD)

T... Adolphe, 22 ans, cultivateur, célibataire. Entré le 17 juillet 1923.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père mort à 75 ans ; mère bien portante.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : 2 frères tués ; 2 sœurs bien portantes.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Bien portant jusqu'en 1922 : bronchite, soignée, se rétablit, rechute en hiver 1923, soignée jusqu'à présent. Arrive à Monbron.

A L'ENTRÉE :

Appétit : bon ; digestion : bonne ; selles régulières ; sommeil : bon ; sueurs : non ; température : 37°.

Etat général : satisfaisant.

Toux : peu ; crachats : peu blanchâtres ; dyspnée : peu d'effort.

Sonorité diminuée des 2 côtés ; submatité accusée dans la demi inférieure gauche, diminution de l'inspiration à droite et plus encore à gauche où le lobe inférieur est obscur ; pas de bruits adventices nets ; goître exophtalmique ayant débuté il y a 3 ans.

30 août 1923 : Poids : 55 kilos.

Radiographie (30 juillet) : Poumon voilés très flous. Chaînes ganglionnaires marquées sur le trajet des grosses bronches. Sinus droit libre, sinus gauche invisible. Rétraction costale généralisée à gauche. Gros cœur.

31 août : Quotidiennement, 1 centimètre cube d'arsylène en injections durant 15 jours.

Crachats : négatifs.

Malgré le travail intense et assez fatigant que faisait ce malade, on note :

Poids au 20 août : 55 kilos 600.

Au 25 août : 55 kilos 900.

A cette date, reprise du traitement par les granules.

Poids au 5 octobre : 55 kilos 900.

Radio (6 octobre) : Poumons légèrement voilés, flous.
Grosse chaîne ganglionnaire. Sinus libres. Gros cœur.

OBSERVATION XV

(Service de M. le Docteur MIRC)

R., Jean, né en 1897, employé de banque, Entré le 6 août 1923.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Rien à signaler.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : 2 sœurs bien portantes et une autre morte à 27 ans ; un frère mort à 26 ans d'une méningite.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Aucune maladie d'enfance. Mobilisé en avril 1917, il part aux armées en octobre ; opéré d'une appendicite en janvier 1918 ; gazé le 21 août de la même année : est hospitalisé ; expectoration abondante et parfois sanguinolente. Durant son séjour à l'hôpital, contracte la grippe en septembre 1918. Il est évacué de l'hôpital en février 1919, bien amélioré, à son dire, mais non guéri ; il obtient une convalescence de 3 mois. A l'expiration de ce congé, il rejoint son dépôt où on le déclare inapte à partir en Orient ; il est libéré en avril 1920.

Revenu à la vie civile, il se marie, reprend son travail de banque durant 8 mois, puis incapable de le continuer, ayant perdu 7 kilos en peu de temps, il se retire à la campagne où il va passer 1 an, prenant de la tricalcine et des injections de cacodylate. A, durant son séjour à la campagne, un enfant, venu au monde à 7 mois, qui l'a fortement préoccupé au sujet de sa santé.

Revenu en ville, le malade passe un examen pour obtenir un emploi de mutilé ; il consulte alors plusieurs médecins qui l'auscultent et lui conseillent le repos le plus absolu. Il

travaille quelque peu, mais *se fatigue facilement* ; il entre à l'Asile pour revision de pension, car il est atteint de *syndrome délirant paranoïaque*, avec fausses reconnaissances et réactions violentes sur ses proches.

L'examen pulmonaire révèle :

Poumon droit : Rudesse respiratoire ; expiration légèrement prolongée ; très légère submatité ; augmentation des vibrations. Epaule droite légèrement abaissée. Congestion légère du sommet **droit**.

Poumon gauche : Normal.

Poids au 31 août 1923 : 60 kilos.

On lui applique un traitement d'arsylène : injections quotidiennes de 1 centimètre cube durant 15 jours.

Poids au 16 septembre : 63 kilos.

Le 25 septembre, le malade commence une cure aux granules d'arsylène.

Poids au 12 octobre : 63 kilos 500.

Le malade est rentré dans sa famille ; son caractère est à présent égal et doux. Au point de vue organique et de son état général, grosse amélioration : le sommeil est bon ; son état de santé ne le préoccupe plus.

OBSERVATION XVI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur MIRC)

D..., 20 ans, gardien à l'Asile.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Mère morte d'*affection pulmonaire*. Père mort à 61 ans.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : 2 sœurs et 1 frère en bonne santé ; une sœur morte à 18 ans.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Pas de maladie d'enfance.

A partir de 12 ans, le malade *tousse tous les hivers*.

En octobre 1922, il ressent une violente douleur au côté droit ; il a une *hémoptysie* assez abondante. Mais il ne songe pas à se soigner et, au bout de quelques jours, les phénomènes douloureux s'amendant, il reprend son travail et jusqu'en juillet 1923, se porte à peu près bien.

Vers le 15 septembre, la *fatigue* ayant augmenté progressivement, souffrant de douleurs dans les fosses sus-épineuses avec sensation de brisement général, il s'alite durant quinze jours, puis il entre à l'Asile comme gardien, mais, au bout de 3 jours, il se trouve fatigué par son service, cependant peu pénible.

Examiné le 2 octobre, l'auscultation révèle :

Respiration diminuée dans tout le poumon droit. Au sommet droit : respiration voilée ; quelques craquements.

Sommet gauche : respiration soufflante ; expiration prolongée ; légers craquements après la toux.

Sur la face antérieure, à gauche et à droite : respiration granuleuse.

Cœur très rapide.

Le sommeil est mauvais, peuplé de cauchemars, entrecoupé de réveils fréquents.

L'appétit est bon, mais le malade accuse des digestions pénibles.

Poids : 48 kilos 500.

On lui ordonne un traitement à l'arsylène en granules.

Au 20 octobre : Les phénomènes pulmonaires sont toujours les mêmes. Par contre, l'amaigrissement qui était progressif depuis 2 à 3 mois, semble avoir marqué un temps d'arrêt. Le malade en effet a pu durant son traitement assurer son service de gardien et son poids sans augmenter beaucoup fait voir cependant une légère amélioration.

Poids : 49 kilos.

Le malade est dirigé sur le sanatorium de Monbran.

OBSERVATION XVII

(Service de M. le Docteur BRISSAUD)

B... Adrien, 29 ans, réformé, cultivateur, célibataire. Entré le 6 août 1923.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père et mère bien portants.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : Une sœur bien portante ; une sœur morte suites de couches.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Bonne santé jusqu'en 1916 (départ pour le service) ; en septembre 1917, bronchite, évacué, convalescence, rejoint son corps et termine la guerre.

Janvier 1922 : grippe, rechute.

Juillet 1922 : entre à l'hôpital de Villeneuve-sur-Lot ; son état s'améliore. Arrive à Monbron.

Réformé 100 % en septembre 1922.

A L'ENTRÉE :

Toux : assez ; dyspnée : d'effort ; crachats : peu blanchâtres, striés de sang, positifs autrefois.

Appétit : faible ; digestion : bonne ; selles : régulières ; sommeil : bon ; sueurs : non à présent ; fièvre : non.

Etat général : médiocre.

Poids avant : 64 kilos.

Submatité des creux sus-claviculaires ; matité des fosses sus-épineuses ; submatité des fosses sous-épineuses.

A droite : respiration libre, ample, un peu soufflante avec râles humides au sommet après la toux.

A gauche : respiration demeurée voilée dans la partie supérieure avec râles humides abondants dans tout le lobe supérieur.

24 août 1923 : 56 kilos. Crachats négatifs.

Radio (13 août).

Poumon droit : Voilé, flou, feutré dans le médiastin ; sommet s'éclairant un peu à la toux ; gros ganglions hilaires ; sinus libre et profond.

Poumon gauche : Gris dans le tiers supérieur. Sommet s'éclairant un peu. Aspect flou, un peu feutré avec quelques

marbrures, sinus libre et profond ; quelques ganglions. Rétraction costale généralisée.

31 août : Arsylène quotidiennement, 1 centimètre cube pendant 15 jours.

25 septembre : 56 kilos 300.

La cure est continuée par l'administration de granules d'arsylène.

Poids au 8 octobre : 56 kilos 500.

L'examen pulmonaire fait entendre les mêmes signes que précédemment.

OBSERVATION XVIII

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BÉRIEL)

Paraplégie en flexion — Sclérose en plaques

P., Maria, sans profession, 38 ans.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Parents morts d'affection cardiaque.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : Un frère en bonne santé ; un autre mort à 6 mois de bronchopneumonie. Mari en bonne santé.

Pas de fausses couches. Deux enfants. Le premier bien portant ; le deuxième mort à 19 mois de bronchite.

Syphilis acquise : niée par la malade.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Rougeole dans l'enfance.

À 10 ans, on enlève les amygdales pour adénoïdisme. Mariée en 1910. La malade a eu pendant ses deux grossesses, vers le septième mois, des *douleurs de reins* qu'on a interprété comme des coliques néphrétiques. Ces douleurs sont survenues à nouveau en 1915. C'était des douleurs débutant dans la région rénale et s'étendant jusqu'au genou. Ces douleurs étaient très violentes et semblables aux douleurs de l'accouchement.

En 1922, fin septembre, la malade ressent des douleurs analogues. Elle croit à une nouvelle poussée de coliques néphrétiques. La sensation était celle d'une brûlure dans la région lombaire ; en même temps, les membres inférieurs étaient glacés.

En 8 jours, les jambes deviennent faibles, la malade vacille en marchant et une semaine plus tard, 8 octobre, elle est *confinée au lit*. Il existe alors une paraplégie flasque. Puis, les troubles moteurs progressent : les épaules sont prises et 15 jours plus tard la malade *ne peut plus se servir de ses bras*. Ses coudes et ses poignets étaient raides, dit-elle, et, de temps à autre, ses mains s'ouvraient involontairement par secousse. Mais, au bout d'une ou deux semaines, en une nuit, les troubles moteurs des membres supérieurs disparaissent et ils ne sont pas revenus depuis.

Tous ces incidents se sont déroulés sans aucun mouvement fébrile : 37°1-37°5. Pas de céphalées, aucun trouble de la vision.

Ponction lombaire faite le 12 décembre 1922 : liquide clair, tension 18, 35 lympho par bandes, 0,18 d'albumine, Wassermann négatif.

En résumé, *paraplégie flasque*, s'installant en huit jours, sans fièvre, sans céphalée, sans troubles visuels, mais avec sensation de brûlure lombaire, obligeant la malade à se coucher sur le côté.

Parésie transitoire des muscles supérieurs avec mouvements involontaires des mains et tremblement intentionnel. Troubles transitoires ayant débuté une dizaine de jours après le début de la maladie et ayant disparu brusquement huit jours plus tard, en une seule nuit.

Probablement *troubles des réservoirs*. La malade serait restée huit jours sans uriner et un mois sans aller à la selle.

Probablement diminution de la sensibilité des membres. La malade avait les jambes comme froides et engourdis.

La malade a été traitée avant la fin de l'année 1922 par des piqûres de biiodure, dont on lui a fait deux séries.

Les phénomènes qui s'étaient produits aux mains et au tronc ont été de ce fait bien améliorés.

25 septembre 1923 : Il y a 4 mois ont débuté les contractions aboutissant actuellement à une *paraplégie en flexion*. Les douleurs des membres inférieurs ont débuté avec les mouvements involontaires de flexion.

La flexion involontaire est devenue permanente depuis trois semaines environ.

Ponction lombaire : Tension 30 ; lympho 3 par bande ; albumine 0,22 ; Wassermann négatif.

12 octobre 1923 : La malade présente une large escharre et son état va s'aggravant de jour en jour.

On avait conclu à une sclérose médullaire et renoncé à tout traitement actif ; la malade ayant fait depuis un an des séries de traitements mercuriels arsénobenzolés et bismuthiques, mais toujours sans résultat. Le dernier traitement (bismuth) a été particulièrement inopérant et même la malade avait accusé cette thérapeutique d'avoir provoqué la rétraction des jambes, ce qui d'ailleurs était une interprétation exagérée.

On a commencé au début de ce mois, un peu par acquit de conscience et en désespoir de cause, des injections d'arsylène que l'on employait pour d'autres malades du service à cette époque, ceci en attendant que la malade rentre chez elle.

Elle quitte le service aujourd'hui ; or, il est *incontestable* qu'elle a une amélioration.

Elle se déclare beaucoup mieux et même, en faisant la part de l'interprétation, cette amélioration est réelle quoique légère.

Les jambes sont un peu moins raides, plus de crampes douloureuses et l'escharre diminue de volume. La malade a pris à ce jour 9 piqûres, les premières de 0,20 ; les 2 dernières de 0,40.

24 octobre 1923 : Le traitement est continué chez la malade par son médecin, qui transmet ses observations à M. le Docteur Bériel ; il déclare avoir trouvé sa malade en amélioration ; *les membres sont à présent souples et en extension ; la malade souffre moins ; l'escharre est fermée.*

10 novembre 1923 : On va reprendre un nouveau traitement à l'arsylène.

OBSERVATION XIX

(Service de M. le Docteur BÉRIEL)

Sclérose en plaques

P... Louise, tisseuse, 25 ans.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père s'est suicidé. Mère morte à 37 ans. Suites de couches ? Cystite, puis laryngite 13 mois après son accouchement. Donc, tuberculose probable.

Le père de la mère est resté paralysé de 52 à 81 ans.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX : 7 frères et sœurs. 2 morts d'affection inconnue.

Un frère se trouve dans un état analogue à celui de la malade.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : A eu la grippe, mais point d'autres maladies.

Réglée à l'âge de 11 ans et toujours régulièrement, sauf ce mois-ci où elle a eu un retard de 8 jours.

Syphilis acquise ?

Syphilis héréditaire ?

Vie sédentaire ; contrariétés fréquentes.

EXAMEN le 18 octobre 1923.

La malade se présente avec des *troubles de la marche* qui existeraient, au dire de sa sœur, depuis 3 ans. Depuis cette époque, elle grince beaucoup des dents durant la nuit.

Membres inférieurs : Troubles de la marche : démarche mal assurée ; la malade festonne, perd un instant l'équilibre quand on lui dit de se retourner brusquement, les pieds sont écartés l'un de l'autre ; de plus, il existe une certaine raideur du pas, qui se surajoute à son incertitude.

Pas de Romberg. Ne peut se tenir debout sur un pied, mais l'occlusion des yeux n'augmente pas ce trouble. Pas de troubles de la sensibilité subjective et objective.

Réflexes rotuliens et achilléens très nettement exagérés et polycinétiques.

On obtient constamment la trépidation épileptoïde, mais les contractions s'arrêtent rapidement (4 ou 5 contractions). Réflexe cutané plantaire peu net. Pas d'incoordination nette : le pied est posé correctement sur le genou opposé. Un peu de dysmétrie : le pied dépasse le but visé.

Membres supérieurs : Pas d'atrophie. Pas de troubles de la sensibilité. Aucune sensation anormale au bout des doigts. Les objets sont bien reconnus à la palpation. Réflexes exagérés. Dysmétrie. Adiadococynésie. Le doigt plane au-dessus de l'objet à atteindre. Tremblement intentionnel très léger.

Tronc : Réflexes abdominaux vifs. Ventre un peu dur, contracté. Intégrité des sphincters.

Colonne vertébrale : Rien à signaler.

Tête : Tremblement continu de la tête, rapide. Pas de nystagmus. Réflexe à la lumière normal. Pupilles égales. Pas de tremblement de la langue. Parole un peu troublée.

Pas de troubles psychiques nets. Rien au cœur, rien aux poumons. Ni sucre, ni albumine.

20 octobre : Examen du *fond d'œil* (Docteur Bériel). Rien d'anormal ; cependant, le centre est légèrement blanc et, de plus, sur la rétine gauche, entre 9 et 12 heures, on voit un petit croissant blanc.

24 octobre : *Ponction lombaire*. Pression, 14 ; lymphocytes. 2 par bande ; albumine, 0,30 ; Wassermann, négatif.

On institue un traitement à l'arsylène à haute dose.

À la fin de la première série (0,20 pro die), la malade accuse une légère amélioration dans la marche. De plus, le tremblement continu de la tête semble bien diminuer d'intensité.

12 novembre 1923 : On vient de terminer la deuxième série. La malade dit que le mieux va s'accroissant de jour en jour et, de fait, lorsqu'elle marche, on n'a plus l'impression d'une démarche raide et incertaine. Suivant son expression, « elle se sent plus forte sur ses jambes ».

Résultats thérapeutiques.

Dans les différentes affections où nous avons appliqué le traitement arsenical par l'allylarsinate monosodique, nous avons obtenu des résultats qui semblent au premier abord assez divers. Nous allons à présent essayer de les coordonner, de rechercher les points communs qu'ils présentent pour en dégager des conclusions.

Envisageant tout d'abord les traitements par les faibles doses (0,05 *pro die* durant 15 à 20 jours), nos expérimentations cliniques ont porté sur des affections qui sans être dissemblables étaient cependant à des degrés différents, d'une même maladie cachectisante : la *bacilliose*. Nous avons eu à traiter des malades qui n'étaient que des *prétuberculeux*, présentant une symptomatologie réduite à de l'anorexie et à quelques vagues troubles gastro-intestinaux. Puis gravissant échelon par échelon, les degrés de l'affection bacillaire, nous nous sommes également trouvés en présence de *tuberculeux avérés*, présentant parfois de très nombreux bacilles de Koch dans leurs crachats ainsi que des lésions pulmonaires organisées.

Ainsi que nous l'avons dit précédemment, notre but n'était pas, par l'administration de la médication arsenicale, d'enrayer la marche de l'affection en luttant face à face avec elle ; nos désirs étaient plus modestes et ne visaient qu'à procurer à ces malades

un état général et une énergie organique plus satisfaisants pour leur permettre de résister plus efficacement à l'attaque du bacille. Nous avons considéré l'arsenic, non pas comme une arme offensive, mais comme une arme défensive permettant à l'organisme une résistance plus opiniâtre et par conséquent des chances beaucoup plus nombreuses de guérison.

La tuberculose, comme chacun le sait, se développant d'autant plus facilement que l'organisme atteint est plus fatigué, nous avons compté sur l'arsenic pour relever l'état général de ces malades, augmenter leur valeur sanguine, faire progresser leur poids et supprimer les phénomènes d'anorexie.

A ces points de vue, nous avons obtenu par l'allylarsinate des résultats fort intéressants. Chez tous nos malades, l'appétit qui était souvent mauvais ne tardait pas au bout de quelques jours de traitement à redevenir normal et ils voyaient arriver avec plaisir l'heure du repas, auquel ils se rendaient auparavant plutôt par habitude que poussés par la faim. Les poids que nous avons pris au début et deux à trois jours après la fin du traitement nous montrent en règle générale une augmentation de 3 à 4 kilos pour une cure de 15 jours.

Après avoir laissé ces malades au repos pendant sept à dix jours, nous avons repris la médication arsenicale par les granules d'arsylène par voie buccale. Là, les résultats furent moins importants et les poids ne subirent qu'une augmentation de 1 kilo à 1 kilo $\frac{1}{2}$. Aussi avons-nous pris l'habitude de commencer le traitement par les injections et de ne nous servir des

granules que comme moyen de poursuivre la cure commencée en faisant absorber la médication par voie buccale, ce qui est toujours bien mieux accepté par le malade que la perspective d'injections quotidiennes.

Nous noterons en passant que dans certaines observations rapportées plus haut, on peut voir une très notable diminution du nombre des bacilles de Koch des crachats après le traitement que nous avons appliqué.

D'autre part il est des cas, et nous en avons rencontré un de ce genre, où, le malade se trouvant considérablement affaibli et amaigri par suite d'une évolution bacillaire plus lente que brutale, il est de toute urgence de relever rapidement son état général. En cette occurrence, nous avons appliqué un traitement à l'arsylène à haute dose: injection intramusculaire quotidienne de 0,20 durant trois semaines, et nous eûmes la satisfaction de noter une amélioration très notable, puisque la balance nous donna une augmentation de 5 kilos, les lésions pulmonaires n'ayant subi de leur côté aucune amélioration notable.

Il est un autre cas dans lequel nous avons également obtenu une augmentation de poids très importante: il s'agissait d'une malade présentant une affection cutanée qui fut étiquetée psoriasis bien que sa répartition soit tout à fait anormale; le traitement à l'arsylène lui ayant été appliqué, le principal résultat accusé par la malade fut, la dermatose n'ayant pour ainsi dire pas influencée, une augmentation de poids assez impressionnante, 5 à 6 kilos en 15 jours.

Mais en règle générale nous avons surtout appliqué le traitement arsenical à hautes doses dans deux affections dont nous allons parler à présent.

Tout d'abord expérimentant dans le *psoriasis*, nous eûmes chez une de nos malades des résultats extrêmement intéressants. En effet après une cure de 20 jours, cette dermatose, vieille de 9 ans, et qui s'était généralisée progressivement jusqu'à ce jour, avait complètement disparu. Malheureusement le résultat ne fut pas de longue durée et peu après l'affection récidiva. Nous eûmes de nouveau recours au traitement arsenical, mais devons-nous incriminer les trop faibles doses injectées ou les cures de trop courte durée, toujours est-il que nous ne pûmes pas obtenir la disparition totale du psoriasis qui, disparu du reste du corps, subsistait en fines croûtelles, aux coudes et aux genoux. Ces résultats furent néanmoins salués avec joie par nos malades heureux d'être débarrassés du moins sur presque tout le corps de cette dermatose envahissante. Devons-nous rejeter la faute de cet échec partiel sur les cures de trop faible durée ou sur les injections à trop faible dose que nous faisons ? Nous estimons que nous aurions pu obtenir sans doute des succès complets et peut-être définitifs en utilisant des doses deux et trois fois plus fortes que celles employées et qui ainsi que nous le verrons tout à l'heure sont très bien tolérées par l'organisme.

Quoi qu'il en soit nous avons obtenu dans le psoriasis quelques résultats fort intéressants et qui ne peuvent qu'encourager dans la voie du traitement de cette dermatose par l'arsylène à haute dose.

Mais c'est bien dans la *sclérose en plaques* que nous avons à nous féliciter le plus d'avoir appliqué ce traitement arsenical. La première observation rapportée plus haut nous permet de dire que ce fut un véritable triomphe. Devons-nous en attribuer la cause à l'action parasiticide de l'arsylène ou à l'influence des arsenicaux sur les contractures ? C'est là une question qui n'est pas encore résolue, mais si on peut encore discuter l'étiologie de la sclérose, du moins les praticiens possèdent-ils une arme pour lutter contre cette affection. Le traitement que nous avons institué était ainsi ordonné : injections d'arsylène à haute dose ; durant la première semaine 0,20 par jour ; pendant la deuxième semaine 0,40 *pro die*, et dans le cours de la troisième semaine quotidiennement 0,60 ; toutes ces injections étant faites par voie intramusculaire.

CONCLUSIONS

I. — Entre l'efficacité indiscutable, mais dangereuse, de l'acide arsénieux et la faiblesse d'action des composés organiques de l'arsenic connus jusqu'à ce jour, se trouvait tout naturellement indiquée la place d'un corps qui joindrait à la puissance du premier la non-toxicité du second. L'acide allyl ou propénylarsinique en effet, sous forme d'allylarsinate monosodique ou monocalcique, crée *in vivo* des dégagements d'acide arsénieux (agent thérapeutique de la médication arsenicale) en quantité suffisante pour qu'il exerce son action intense, sans cependant présenter de danger d'intoxication.

II. — *In vitro*, ce produit n'est pas hémolysant et n'influence nullement la résistance globulaire.

III. — *In vivo*, sur les trypanosomiasés expérimentales, l'acide propénylarsinique présente, dans des délais plus longs, il est vrai, l'heureuse action de l'acide arsénieux, mais est dépourvu de tous dangers d'intoxication que comporte ce dernier.

IV. — Ce nouveau composé organique de l'arsenic peut être indifféremment administré par voie buccale et par voie hypodermique ou intramusculaire, sans provoquer de phénomènes d'intolérance, même lors de traitements intensifs ou de longue durée.

V. — Les hautes doses d'acide propénylarsinique (0,20 à 0,60 *pro die*) administrées en injections intramusculaires, nous ont rendu service dans des cas de psoriasis et surtout dans un cas de sclérose en plaques où s'exerce l'heureuse action de l'arsenic soit comme antiparasitaire, soit comme réducteur des contractures musculaires. L'action de ces doses élevées est très bien tolérée dans des cas de bacilliose où la nécessité de remonter rapidement l'état général s'impose.

VI. — Les doses faibles (0,05 à 0,10 par 24 heures) sont utiles comme toniques et peuvent être administrées sans inconvénient pendant 15 à 20 jours consécutifs ; leur action peut être très bien complétée par l'ingestion quotidienne de doses progressivement croissantes, puis décroissantes (de 0,02 et jusqu'à 0,08 centigrammes par jour, pour revenir à 0,02).

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu :

A. PIC

LE DOYEN,
Jean LEPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 40 Novembre 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ. — Les sérums hémolytiques. *Thèse de Lyon*, 1903.
- AUBERTIN (Ch.). — *Action comparée de l'arsenic et du fer dans les anémies*.
- BLOCH. — Action de l'arsenic sur le sang et les organes hématopoïétiques. *Thèse de Paris*, 1907-1908.
- BING et SCHULZ. — *Arch. Expérimentales Path. et Pharmacologie*. Vol, XI, p. 200 ; vol. XIII, p. 256.
- BONNET et MORÉNAS. — Les hautes doses de cacodylate de soude dans le traitement de l'eczéma et de quelques prurigos. *Lyon Médical*, 28 sept. 1920, p. 771.
- Les hautes doses de cacodylate de soude dans quelques dermatoses. *Société des Sciences médicales de Lyon*, 23 juin 1920 (*Lyon Médical*, 1920).
- CHEINISSE (L.). — La valeur du cacodylate de soude à haute dose dans le traitement des contractures. *Presse Médicale* (Paris), 1921, 30 juillet.
- CANTACUZÈNE. — Variations quantitatives et qualitatives des globules rouges par les injections de sérum hémolytique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900.
- COUS. — Cacodylathérapie à hautes doses. Traitement interne des eczémats. *Thèse de Lyon*, 1920-21.

CRAMPON et CLÉNET. — Le cacodylate de soude à hautes doses dans les raideurs musculaires consécutives à l'encéphalite épidémique, *Bulletin de la Société de Médecine du Nord*, 1920, 25 juin.

DELPEUCH. — De l'action de l'arsenic sur le sang. *Thèse de Paris*, 1880.

DEJERINE. — *Maladies de la moelle*, Paris, Masson.

FÉLIX. — Quelques cas de maladie de Parkinson traitées par les injections de cacodylate de soude à haute dose. *Toulouse Médical*, 1921, 1^{er} janvier.

GARRIGUES. — Contribution au diagnostic de la sclérose en plaques. *Thèse de Lyon*, 1923.

GAUTIER (Armand). — Emploi thérapeutique de l'acide cacodylique et de ses dérivés. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1899, 6 juin.

GRASSET. — *Maladies du système nerveux*.

HAMMOND. — *Maladies de la moelle*.

JAKINNOFF (D'après MATHIEU — Pierre WEIL et Louis GUÉNOT). — De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le dioxydiamidoarsénobenzol. *Presse médicale*, 7 janvier 1914.

KATZENELBOGEN. — Recherches expérimentales sur l'action de l'arsylène. *Arch. internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1922.

LÉVY-BING, DURCEUX et DOGNY. — Etude du sang chez les syphilitiques traités par le salvarsan. *Annales des maladies vénériennes*, 1912.

LANGVIN, BRULÉ et MARIE. — Les anémies transitoires au cours du traitement de la syphilis par le néosalvarsan. *Bull. Soc. Hôpitaux*, 1916.

LHERMITTE et QUESNEL. — Effets des arsenicaux sur les contractures organiques et la maladie de Parkinson. *Société de Neurologie*, 1919, 6 novembre. — *Presse médicale*, 1919, 19 novembre.

- MARÉCHAL. — De l'emploi des méthylarsinates de soude à hautes doses en médecine. *Revue de médecine*, Paris, 1921.
- Maladie de Parkinson et cacodylate de soude. *Gazette des Hôpitaux*, Paris, 24 janvier 1920.
- Essai sur les hautes doses de cacodylate de soude en thérapeutique. *Thèse de Paris*, 1918-19.
- MAYOR. — Cacodylate de soude. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1904.
- NIDERGANG. — A propos de l'emploi des arsenicaux à hautes doses en thérapeutique pulmonaire. *Gazette des Hôpitaux*, Paris, 10 août 1920.
- RAVAUT. — Cacodylate de soude (hautes doses). *Presse médicale*, Paris, 11 nov. 1922.
- L'importance des traitements internes en dermatologie. L'emploi du cacodylate de soude à hautes doses et de l'hyposulfite de soude. *Presse médicale*, Paris, 1920.
- RITZ. — Les alcoylarsinates dans la trypanosomiase expérimentale. *Arch. Internationales de Pharmacodynamique et de Thérapie*, 1922.
- ROCH et KATZENELBOGEN. — Etude clinique sur un nouveau composé organique arsenical : l'arsylène. *Revue méd. de la Suisse romande*, 1922.
- ROQUES DE FURSAC et ABELY. — Traitement des états mélancoliques par le cacodylate à hautes doses. *Annales médico-psychologiques*, Paris, 1921.
- SICARD. — Traitement des contractures et des états spasmodiques par les novarsenicaux. *Presse médicale*, Paris, 12 nov. 1919.
- SICARD et BLOCH. — Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzol. *Soc. de Biologie*, 1910.

THÉRASSE. — Cacodylate de soude à doses massives dans la tuberculose. *Le Scalpel*, Bruxelles, 28 décembre 1919.

THÉVENOT et BRISSAUD. — Modifications des globules sanguins après injections de 606. *Congrès français de méd. interne*, Lyon, octobre 1911.

WIDAL et MERKLEN. — Action de la médication cacodylique. *Bull. Soc. Hép.*, Paris, 1920.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	9
Introduction	11
PREMIÈRE PARTIE : Etude théorique.....	15
Chapitre premier. — Etude physico-chimique..	17
Chapitre II. — Etude physiologique et phar- maco-dynamique	19
a) Toxicologie.....	20
b) Action sur la résistance globulaire	22
c) Action sur les trypanosomes.....	24
1° <i>in vitro</i>	24
2° <i>in vivo</i>	27
DEUXIÈME PARTIE : L'Arsenic en thérapeutique....	31
Chapitre premier. — L'Arsenic dans les anémies.	33
Chapitre II. — Les cacodylates à hautes doses..	39
a) Historique et considération générales....	39
b) Le cacodylate dans le psoriasis	42
Pathogénie du psoriasis	42
Traitements employés.....	43
c) La sclérose en plaques.....	46
Description cliniques.....	46
Etiologie et thérapeutique	48
Observations	53
Résultats thérapeutiques	83
Conclusions	89
Bibliographie	91
